



VALÉRIA PASCHOAL  
ANDRÉIA NAVES

TRATADO DE  
**NUTRIÇÃO**  
ESPORTIVA  
F U N C I O N A L



ROCA

# Tratado de Nutrição Esportiva Funcional





---

O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

---

# Tratado de Nutrição Esportiva Funcional

## Valéria Paschoal

Nutricionista, Mestre na área de Nutrição e Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Editora científica da *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. Coordenadora científica do curso de Nutrição Clínica Funcional do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Coordenadora e docente dos cursos de pós-graduação e extensão de Nutrição Clínica Funcional e de Nutrição Esportiva Funcional do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Diretora do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/UNICSUL. Coordenadora da Comissão Científica do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional (IBNF). Membro do Institute for Functional Medicine (EUA). Presidente da Associação da Community Supported Agriculture (CSA).

## Andréia Naves

Nutricionista e Educadora Física.  
Diplomada pelo Institute for Functional Medicine (EUA).  
Editora científica da *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. Docente dos cursos de pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional e Nutrição Esportiva Funcional do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Membro do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional (IBNF). Membro do Institute for Functional Medicine (EUA).

## Revisão científica

### Gabriela Andreello Paschoal

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Nutricionista Coordenadora do Departamento de Marketing da VP Consultoria Nutricional. Professora co-orientadora de Trabalho de Conclusão de Curso da pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional no Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).



ROCA



- As autoras deste livro e a EDITORA ROCA LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelas autoras até a data da entrega dos originais à editora.* Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em <http://gen-io.grupogen.com.br>.*
- As autoras e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.
- Direitos exclusivos para a língua portuguesa  
Copyright © 2014 pela  
**EDITORA ROCA LTDA.**  
**Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional**  
Rua Dona Brígida, 701 – Vila Mariana  
São Paulo – SP – CEP 04111-081  
Tel.: (11) 5080-0770  
[www.grupogen.com.br](http://www.grupogen.com.br) | [editorial.saude@grupogen.com.br](mailto:editorial.saude@grupogen.com.br)
- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA ROCA LTDA.
- Capa: Bruno Sales
- Fotografia da capa: Ricardo Bakker
- Produção Digital: Geethik
- Projeto gráfico: Editora Roca

#### Ficha catalográfica

---

P285t

Paschoal, Valéria

Tratado de nutrição esportiva funcional/Valéria Paschoal, Andréia Naves. -1. ed. - São Paulo : Roca, 2014.

752 p. : il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-412-0409-5

1. Atletas - Nutrição. 2. Suplementos dietéticos. I. Naves, Andréia. II. Título.

10-07037



# Dedicatória

Dedico esta obra a todos os estudantes e profissionais que tenham como diretriz a melhora da *performance* física aliada à saúde com Vitalidade Positiva por meio da Nutrição Funcional.

Valéria Paschoal

# Agradecimentos

Agradeço a todos os autores e colaboradores desta edição, ao corpo docente e discente do curso de pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional da VP Consultoria Nutricional, ao departamento científico da VP Consultoria Nutricional, aos meus mentores, Dr. Victor Matsudo e Dra. Sandra Matsudo, aos meus companheiros do CELAFISCS, à amiga e orientadora Dra. Olga Maria Silverio Amancio, aos praticantes de atividade física e atletas que fizeram parte da nossa trajetória profissional.

À Editora Roca pela iniciativa de fazer uma obra genuinamente brasileira na área esportiva.

À minha sobrinha e nutricionista Gabriela Paschoal por auxiliar na coordenação e revisão desta obra.

À Andréia Naves, minha amiga e sócia, por ser uma fonte inesgotável de energia tanto no trabalho profissional como em sua *performance* como atleta.

Aos meus amigos Cláudio e Rogério pelo apoio e pela compreensão.

Ao meu pai, Júlio, e à minha mãe, Marilene (em memória), pela sustentação em todas as minhas escolhas.

Aos meus filhos Leonardo e Lucas, desde a cumplicidade em seus olhares até a sintonia de almas, para a realização deste sonho.

A Deus pela luz que me guia a percorrer este caminho.

Valéria Paschoal

Agradeço a Deus que se manifesta como energia vital no meu potencial de agir diário, me fortalece diante das adversidades e me dá sabedoria e determinação a cada degrau de superação em minha vida. Agradeço aos meus pais, que me guiaram no caminho do esporte, à Dra. Valéria Paschoal, que me guiou no caminho da Nutrição Funcional, e aos meus pacientes e amigos, que me motivaram a aprimorar a cada dia meus conhecimentos em Nutrição Esportiva Funcional.

Andréia Naves

# Apresentação

A nutrição esportiva é uma especialidade que cresce a cada dia. Tive o prazer de acompanhar de perto esse crescimento, sendo uma das precursoras da especialidade no Brasil há mais de 20 anos. Exatamente pela minha experiência fui percebendo que a aplicação dos conhecimentos clássicos disponíveis na literatura científica não era suficiente para garantir o pleno estado de saúde e de *performance* dos atletas e praticantes de atividade física. Por isso, nos últimos 15 anos venho complementando meu trabalho nessa área com os conhecimentos da Nutrição Funcional. Nesse período, vivenciei resultados nunca vistos com os meus clientes.

O trabalho da Nutrição Funcional baseia-se em uma teia de inter-relações metabólicas que envolve basicamente os seguintes aspectos: correção dos desequilíbrios nutricionais, modulação do sistema inflamatório e estresse oxidativo, ativação do sistema energético (principalmente o mitocondrial), correção da disbiose, ativação dos processos de destoxificação, modulação do sistema hormonal e, finalmente, a interação de corpo e mente. Por isso, os dois primeiros capítulos desta obra discutirão com profundidade esses aspectos. Nos capítulos seguintes, são apresentadas a bioquímica e a fisiologia do exercício, passando pela avaliação nutricional e pela utilização de recursos ergogênicos, até a Gastronomia Funcional em diferentes modalidades esportivas, envolvendo os ciclos de vida e atletas com necessidades especiais.

Valéria Paschoal



# Prefácio

Prefaciara uma obra é um desafio enorme, em que não me sinto à vontade e por isso tendo a não aceitar solicitações como esta. Mas não podia fazê-lo com o honroso convite feito pela Valéria Paschoal, pessoa que tive a oportunidade de conhecer quase garota como estagiária do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul. Desde aquela oportunidade, já se destacava pelos predicados que hoje são sobejamente conhecidos da comunidade científica da área: poder de iniciativa, vivacidade de ideias, praticidade nas ações e obstinada dedicação na busca da verdade, lição fundamental de nossa casa. Estou a vê-la nos primeiros congressos nacionais e depois nos internacionais, em que suas primeiras participações no Congresso do American College em Orlando e no Congresso Pré-Olímpico de Dallas já vaticinavam o percurso promissor que se avizinhava.

Esta obra representa uma etapa de adulez e amadurecimento da autora, que como coordenadora da obra, junto com a Dra. Andréia Naves, conseguiu reunir um time de primeira, em temas extremamente felizes, pois aliam o ineditismo e a inovação, como o capítulo de destoxificação, aos mais tradicionais, como aqueles que discutem hidratação, equilíbrio acidobásico, carboidratos, lipídios e proteínas, àqueles que visitam os aspectos nutricionais ao longo do ciclo da vida, das enfermidades, das modalidades esportivas, do treinamento e das lesões.

A nutrição esportiva está passando por período de crescimento vertiginoso, e esta obra acompanha esse ritmo. Temos certeza de que a leitura deste livro trará enriquecimento intelectual específico nesta área, devendo em breve ser considerada fonte de referência obrigatória para todos aqueles que estejam na graduação, na pós-graduação, ou, ainda, na prática da clínica diária.

Unir qualidades acadêmicas com o sucesso em gestão de negócios é um dos desafios maiores que podemos encontrar na vida. Não é nada fácil. Valéria e Andréia conseguiram demonstrar que isso é possível e alcançável, sempre com um sorriso, combinando competência com um coração enorme.

**Dr. Victor Keihan Rodrigues Matsudo**

Médico Especialista em Ortopedia e Traumatologia e em Medicina do Esporte. Professor Livre-Docente em Medicina da Universidade Gama Filho. Coordenador Científico do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS). Coordenador Geral do Programa Agita São Paulo da Secretaria de Estado da Saúde. Coordenador da Rede de Atividade Física das Américas (RAFA). Membro do Comitê Internacional do Programa Exercise is Medicine do American College of Sports Medicine. Membro do Conselho Internacional de Ciências do Esporte e Educação Física (ICSSPE). Membro da Comissão de Detecção de Talentos do Comitê Olímpico Internacional.

# Colaboradores

## **Adriano Eduardo Lima-Silva**

Educador Físico e Mestre em Ciências do Movimento Humano pela Universidade do Estado de Santa Catarina. Doutor em Biodinâmica do Movimento Humano pela Universidade de São Paulo. Professor Adjunto II da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas nos cursos de graduação (Nutrição) e pós-graduação (mestrado em Nutrição). Bolsista de produtividade CNPq nível 2.

## **Ana Vlândia Bandeira Moreira**

Nutricionista pela Universidade Estadual do Ceará. Mestre e Doutora em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo. Professora Adjunta do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

## **Barbara Rescalli Sanches**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional e Fitoterapia Funcional. Pós-graduanda em Nutrição Esportiva Funcional.

## **Bettina Moritz**

Doutoranda em Neurociências em Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Especialização em Fisiologia do Exercício pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Especialização em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Especialização em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Paraná. Especialização em Nutrição Ortomolecular pela Fundação de Apoio à Pesquisa e Estudo na Área da Saúde (FAPES). Professora da pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Nutricionista pela UFSC. Bacharel em Educação Física pela Universidade do Estado de Santa Catarina. Presidente do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional. Pós-graduanda em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

## **Braian Alves Cordeiro**

Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Especialização em Fisiologia do Exercício pela Universidade Veiga de Almeida. Pós-graduando em Nutrição Clínica Funcional no Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Professor da pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Professor do curso de Nutrição da Faculdade Estácio de Sá, SC. Nutricionista pela UFSC. Bacharel em Educação Física pela Universidade do Estado de Santa Catarina.

## **Bruna Zavarize Reis**

Nutricionista pela Universidade Federal de Sergipe. Mestranda em Nutrição Humana Aplicada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

### **Carlos Bandeira de Mello Monteiro**

Fisioterapeuta e Educador Físico. Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento pela Universidade Presbiteriana Mackenzie. Doutor em Ciências na área de Neurologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professor do curso de Ciências da Atividade Física na Escola de Artes, Ciências e Humanidades (EACH) da USP na área de Atividade Física e Esporte Adaptados e Comportamento Motor, no conjunto das disciplinas Programa de Atividade Física para Portadores de Deficiências Neurológicas, Mentais e Motoras e Programa de Esporte Adaptado.

### **Carlos Eugênio Ferraro**

Educador Físico pela Universidade Salgado de Oliveira. Especialização em Treinamento Desportivo pela Universidade Gama Filho. Pós-graduação em Musculação e em Anatomia. Docente no curso de pós-graduação em Treinamento e Envelhecimento na Universidade La Salle. Técnico da Seleção Brasileira de Triatlo nos Jogos Pan-Americanos de Santo Domingo.

### **Christianne Coelho Ravagnani**

Nutricionista. Professora de Educação Física pela Universidade Estadual de Londrina. Especialização em Nutrição Clínica e Desportiva e Nutrição e Exercício Físico na Saúde e no Esporte pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) de Botucatu. Aprimoramento profissional em Bioquímica Nutricional e Dietética pela UNESP de Botucatu. Mestre e Doutora em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo. Professora Adjunta III da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Orientadora no Programa de Mestrado em Educação Física da UFMT.

### **Claudia Ridel Juzwiak**

Nutricionista. Especialização em Nutrição Clínica e em Nutrição em Esportes pela Associação Brasileira de Nutrição. Doutora em Ciências pelo Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Docente do Departamento de Ciências do Movimento Humano da UNIFESP/EPM.

### **Cristiane Curci Cesar**

Nutricionista pela Universidade de Brasília. Pós-graduação em Nutrição Clínica pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, DF. Pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Nutricionista da Secretaria de Agricultura e Desenvolvimento Rural do Distrito Federal.

### **Cynthia Aparecida de Castro**

Educadora Física pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Mestre em Educação Física pela UFV. Doutoranda em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR).

### **Dafne Oliveira**

Nutricionista pela Universidade de São Paulo. Especialização em Fisiologia do Exercício pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Pós-graduação em Nutrição Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Pós-graduanda em Nutrição Esportiva Funcional no Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/UNICSUL. Trabalhou como Nutricionista-chefe do Projeto Rumo ao Ouro – 2016 (PRO-16).

### **Daisy Diwan**

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP). Iniciação Científica no Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da USP. Estágio em Nutrição no Ambulatório de Obesidade Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

### **Daniela Fojo Seixas Chaves**

Nutricionista pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Pós-doutorado pelo Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Universidade de São Paulo (USP). Pós-doutorado pelo Scripps Research Institute – La Jolla, Califórnia, EUA. Mestre e Doutora em Bioquímica e Biologia Molecular pela UFPR. Docente dos cursos de pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional e Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Docente do curso de pós-graduação em Nutrição Esportiva da USP. Docente do curso de pós-graduação em Nutrição Esportiva da Universidade Paulista (UNIP).

### **Débhora Medeiros**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Pós-graduanda em Nutrição Ortomolecular com Extensão em Nutrigenômica.

### **Eliana Santini**

Nutricionista pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Mestre em Biociências pela Faculdade de Nutrição da UFMT. Especialização em Atividade Física e suas Bases Nutricionais pela Universidade Veiga de Almeida, RJ. Especialização em Envelhecimento e Saúde pela UFMT. Coordenadora do curso de Nutrição do Centro Universitário de Várzea Grande, MT.

### **Erika Santinoni**

Nutricionista e Mestre em Nutrição Humana pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Docente da Pós-graduação de Medicina do Esporte da Universidade Veiga de Almeida e Fisicursos. Nutricionista na Confederação Brasileira de Voleibol (seleção de praia). Nutricionista da Equipe Toscano. Pós-graduanda em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/UNICSUL. Nutricionista na Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro. Nutricionista do Centro de Educação em Diabetes e Obesidade (Diabest). Ex-nutricionista da Confederação Brasileira de Remo.

### **Fernanda Serpa**

Nutricionista pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Diretora e Docente da Empresa Nutconsult. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Docente dos cursos de pós-graduação e extensão do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/UNICSUL. Pós-graduação em Fitoterapia Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ UNICSUL. Título de residência em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. Nutricionista Militar do Corpo de Saúde dos Bombeiros. Nutricionista municipal do Hospital Souza Aguiar, RJ. Mestre em Clínica Médica no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

### **Fernando Catanho**

Professor e Bacharel em Educação Física na Faculdade de Educação Física (FEF) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Doutor em Biologia Funcional e Molecular pelo Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX) – Instituto de Biologia da UNICAMP. Professor do curso de Especialização em Bioquímica, Fisiologia, Treinamento e Nutrição Esportiva do LABEX – Instituto de Biologia da UNICAMP. Professor do curso de Especialização em Nutrição Esportiva Funcional do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Professor do curso de Especialização em Futebol e Futsal da Universidade Gama Filho. Membro do Grupo Minian – Educação e Qualidade de Vida.

### **Gabriela Andrello Paschoal**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Nutricionista Coordenadora do Departamento de Marketing da VP Consultoria Nutricional. Professora co-orientadora de Trabalho de Conclusão de Curso da pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional no Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Ilka Albuquerque Barbosa Damasceno**

Nutricionista pela Universidade de Brasília. Residência em Atenção Primária no Hospital Regional da Asa Norte (Brasília). Pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Professora do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/UNICSUL.

### **Ioná Zalcman Zimberg**

Nutricionista. Doutora pelo Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Nutrição da UNIFESP-EPM. Especialização em Adolescência pela UNIFESP-EPM. Coordenadora do Ambulatório de Nutrição Esportiva do Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente (CAAA) da UNIFESP-EPM entre 2003 e 2006. Membro do Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE).



### **Isabela Rosier Olimpio Pereira**

Farmacêutica pela Universidade Federal do Ceará. Mestre e Doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP). Pós-doutorado em Bioquímica Clínica pela USP. Professora Adjunta dos cursos de Farmácia e Nutrição da Universidade Presbiteriana Mackenzie.

### **Joana D’Arc Pereira Mura**

Nutricionista e Sanitarista. Especialista em Advocacia da Saúde pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP), em Alimentação Coletiva pela Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN) e em Direitos Humanos pela Ação Brasileira pela Nutrição e Direitos Humanos (ABRANDH). Organizadora do livro *Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia*. Docente de Gastronomia funcional da VP Consultoria Nutricional e de Gastronomia Hospitalar da Universidade Potiguar (UnP).

### **João Fernando Laurito Gagliardi**

Doutor em Biodinâmica do Movimento Humano pela Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo. Professor de Medidas e Avaliação em Educação Física e Esportes do Centro Universitário Fundação Instituto de Ensino para Osasco (FIEO). Coordenador do Programa de Iniciação Científica do Centro Universitário FIEO. Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário FIEO.

### **Juliana Pompeu**

Nutricionista clínica. Graduação em Nutrição pela Universidade de Brasília. Especialização em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Julio Tirapegui**

Professor Associado do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP). Graduação em Bioquímica pela Universidade do Chile. Mestre e Doutor em Ciências (Fisiologia Geral) pela USP. Pós-doutorado pela Universidade de Londres.

### **Lázaro Alessandro Soares Nunes**

Farmacêutico. Bioquímico pela Universidade Federal de Alfenas. Mestre em Biologia Funcional e Molecular na área de Bioquímica pelo Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Doutor em Biologia Funcional e Molecular na área de Bioquímica pelo Instituto de Biologia da UNICAMP. Professor Titular do Curso de Ciências Biomédicas da Faculdade Integrada Metropolitana de Campinas. Professor do Curso de Ciências Farmacêuticas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Pesquisador Colaborador do Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX) do Instituto de Biologia da UNICAMP.

### **Leandro Ricardo Altimari**

Mestre em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Doutor em Educação Física pela Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas. Professor Adjunto do Departamento de Educação Física da Universidade

Estadual de Londrina.

### **Liza Albuquerque Teixeira**

Nutricionista. Pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Liza Mesquita Guarino Guerreiro**

Nutricionista pela Universidade Gama Filho, RJ. Pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Cursando Certificate in Business Administration (CBA) em Marketing no Instituto Brasileiro de Mercado de Capitais, RJ.

### **Luciana Bolland**

Nutricionista pela Universidade de São Paulo. Graduação em Engenharia dos Alimentos pela Universidade Estadual de Campinas. Pós-graduanda em Nutrição Ortomolecular na Fundação de Apoio à Pesquisa e Estudo na Área da Saúde (FAPES). Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Marcela Telles Ferreira**

Nutricionista pela Universidade Federal Fluminense. Mestre em Medicina Interna e Terapêutica na área de Idoso e Atividade Física pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Especialização em Fisiologia do Exercício pela UNIFESP-EPM. Especialização em Bases Nutricionais para praticantes de Atividades Físicas pelo Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas. Especialização em Geriatria e Gerontologia pela UNIFESP-EPM.

### **Marcelo Macedo Rogero**

Nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP). Especialista em Nutrição em Esporte pela Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN). Mestre e Doutor em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Pós-doutorado em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Pós-doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de Southampton, Inglaterra. Professor Doutor do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP.

### **Maria Cristina Elias**

Nutricionista. Especialização em Nutrição em Cardiologia pela Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Especialização em Distúrbios Metabólicos e Risco Cardiovascular pelo Centro de Extensão Universitária. Doutora e Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

### **Melissa Amaral Penha**

Nutricionista. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Mônica Teixeira**

Nutricionista. Especialização em Nutrição em Cardiologia pela Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Mestre em Ciências da Saúde – Nutrição em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Docente e Supervisora de estágio da Universidade Paulista.

### **Paula Gandin**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional e Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Vice-presidente do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional (IBNF). Conselheira da Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB).

### **Priscila Di Ciero**

Nutricionista. Especialização em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Diplomada pelo Institute of Functional Medicine (EUA).

### **Rafaela de Oliveira**

Nutricionista. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Pós-graduação em Alimentos Funcionais e Gastronomia pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Atendimento em consultório particular em Ribeirão Preto (SP).

### **Raquel Braz Assunção Botelho**

Nutricionista pela Universidade de Brasília (UnB). Doutora em Ciências da Saúde pela UnB. Mestre em Ciência de Alimentos pela Universidade Estadual de Campinas. Professora Adjunta do Departamento de Nutrição da UnB.

### **Raquel Simões Mendes Netto**

Mestre e Doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo. Professora Adjunta da Universidade Federal de Sergipe.

### **Regina Célia da Silva**

Nutricionista. Mestre em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo. Nutricionista da Associação Desportiva para Deficientes do Ambulatório de Esporte Adaptado da Escola Paulista de Medicina e nutricionista do DNA LIFE – Instituto de Pesquisas e Diagnósticos.

### **Renata Alves Carnauba**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduanda em Nutrição Clínica Funcional no Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Nutricionista do Departamento Científico do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Renata Lemos Fetter**

Nutricionista. Graduação em Nutrição pela Universidade Gama Filho. Graduação em Administração de Empresas. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Mestranda em Alimentação, Nutrição e Saúde na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

### **Renata Metzler Saraiva**

Nutricionista pela Universidade de Brasília. Especialização em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Renata Puppim Zandonadi**

Nutricionista pela Universidade de Brasília (UnB). Professora do Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília (UnB). Mestre em Nutrição Humana pela UnB. Doutora em Ciências da Saúde pela UnB. Pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/UNICSUL.

### **Renato Caleffi**

*Chef* executivo e sócio do restaurante orgânico Le Manjue Organique. Bacharel em Direito. *Chef* pela Universidade Anhembi-Morumbi. Aperfeiçoamento em diferentes países: Espanha (no três estrelas Michelin, Martin Berasategui), Havaí, Argentina, Canadá, Estados Unidos e Brasil. Consultor na área gastronômica do Restaurante D'bem, Vitória, ES.

### **Rodrigo Gonçalves Dias**

Especialização em Bioquímica, Fisiologia, Nutrição e Treinamento Esportivo pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Doutor em Biologia Funcional e Molecular pela UNICAMP e pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Pós-doutorado pelo Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Pesquisador do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor-HCFMUSP. Pesquisador colaborador da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor-HCFMUSP.

### **Rômulo Bertuzzi**

Docente e pesquisador do Departamento de Esporte da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (USP). Líder do Grupo de Estudos em Desempenho Aeróbico da USP (GEDAEUSP).

### **Sandra Marcela Mahecha Matsudo**

Médica Especializada em Medicina Esportiva pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Doutora em Ciências pela UNIFESP-EPM. Pós-doutorado pela UNIFESP-EPM. Diretora Geral do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS). Coordenadora Geral do Projeto Longitudinal de

Envelhecimento e Aptidão Física de São Caetano do Sul. Idealizadora do Programa *Senior Fit* para a Promoção de um Envelhecimento Ativo e Saudável. Assessora Científica do Programa Agita São Paulo. Professora Titular do Curso de Educação Física do Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas. Consultora das Redes Internacionais de Atividade Física RAFA e Agita Mundo. Coordenadora na International Union for Health Promotion and Education dos Cursos Internacionais de Atividade Física e Saúde Pública – CDC-Agita Mundo. Membro Fundador e da Diretoria da Sociedade Internacional de Atividade Física e Saúde. Idealizadora e coordenadora dos Cursos de Avaliação Física e Funcional do Idoso. Coordenadora Científica e Geral do Simpósio Internacional de Ciências do Esporte.

### **Sandra Maria Lima Ribeiro**

Graduação em Nutrição pela Universidade de São Paulo (USP). Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Santa Cecília. Mestre em Ciências dos Alimentos pela USP. Doutora em Nutrição Humana Aplicada pela USP. Professora Doutora da Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP.

### **Suzana Machado**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduação *lato sensu* em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/ Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). *Master of Business Administration* em Marketing pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

### **Tatiana Fiche Salles Teixeira**

Nutricionista pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Especialização em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Mestre em Ciência da Nutrição pela UFV. Doutoranda em Ciência da Nutrição na UFV.

### **Thaiz Mattos Sureira**

Professora da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, na área de Nutrição Clínica – *Campus* Santa Cruz. Especialização em Bases Nutricionais para Atividade Física pelo Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Doutoranda em Ciências pela UNIFESP-EPM.

### **Thiago Fernando Lourenço**

Bacharel em Treinamento Desportivo pela Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Mestre em Biodinâmica do Movimento Humano pela Faculdade de Educação Física da UNICAMP. Integrante e Professor do Curso de Especialização em Bioquímica, Fisiologia, Treinamento e Nutrição Esportiva do Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX) – Instituto de Biologia da UNICAMP. Integrante do Grupo Minian – Educação e Qualidade de Vida.

### **Vilma S. Pereira Panza**



Nutricionista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Graduação em Ciências Biológicas pela Faculdade de Humanidades Pedro II, RJ. Especialização em Fisiologia do Exercício pela Universidade Veiga de Almeida, RJ. Mestre em Nutrição pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Doutoranda em Nutrição pela UFSC. Docente nos cursos de Pós-graduação em Nutrição Esportiva Funcional e Nutrição Clínica do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Docente nos cursos de Pós-graduação em Nutrição Esportiva, Fisiologia do Exercício e Nutrição Clínica na Universidade Gama Filho.

### **Vitor Teixeira Granuzzo**

Educador físico e Nutricionista. Especialização em Fisiologia e Biomecânica do Exercício Físico. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional. Pós-graduando em Nutrição Ortomolecular, com extensão em Nutrigenômica. *Personal trainer* e nutricionista clínico e esportivo.

### **Viviane Ferri Ross Perucha**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduação em Terapia Ortomolecular, Nutrição Celular e Longevidade pelo Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos (IBEHE). Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pela VP Consultoria Nutricional/Universidade Ibirapuera (UNIB). Mestre em Ciências do Envelhecimento pela Universidade São Judas Tadeu (USJT). Autora dos livros *Nutrição Clínica Funcional: Câncer* e *Nutrição Clínica Funcional: Suplementação Nutricional*.

### **Viviane Sant'Anna**

Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Pós-graduação em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL). Pós-graduanda em Gastronomia Funcional pela Faculdade Método de São Paulo. Nutricionista do Departamento Científico do Centro Valéria Paschoal – Divisão de Ensino e Pesquisa/Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

### **Wagner de Jesus Pinto**

Doutor em Biologia Funcional e Molecular, com área de concentração em Fisiologia Animal e Bioquímica pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Professor Adjunto nível 4 da Universidade Federal do Acre (UFAC), responsável pelas disciplinas de Fisiologia Animal e Bioquímica dos cursos de Nutrição, Enfermagem e Medicina.

## Seção 1 | Nutrição Esportiva Funcional

### Capítulo 1

Por que Aplicar os Princípios da Nutrição Funcional à Nutrição Esportiva?

*Andréia Naves, Valéria Paschoal e Viviane Sant'Anna*

## Seção 2 | Nutrição Esportiva Funcional e a Teia de Interconexões Metabólicas

### Capítulo 2

Alterações da Permeabilidade Intestinal em Atletas

*Ilka Albuquerque Barbosa Damasceno, Viviane Ferri Ross Perucha e Paula Gandin*

### Capítulo 3

Exposição Tóxica e Destoxificação em Atletas e Praticantes de Atividade Física

*Vilma S. Pereira Panza e Viviane Ferri Ross Perucha*

### Capítulo 4

Modulação Nutricional da Resposta Imune em Atletas

*Liza Albuquerque Teixeira, Marcelo Macedo Rogero e Raquel Simões Mendes Netto*

### Capítulo 5

Sistema Endócrino

*Wagner de Jesus Pinto*

### Capítulo 6

Alterações Hormonais no Exercício

*Renata Alves Carnauba, Gabriela Andrello Paschoal e Andréia Naves*

### Capítulo 7

Exercício e Estresse Oxidativo

*Isabela Rosier Olimpio Pereira*

### Capítulo 8

Alimentos Funcionais para Atletas

*Tatiana Fiche Salles Teixeira, Cynthia Aparecida de Castro e Ana Vlândia Bandeira Moreira*

## Seção 3 | Bioquímica e Fisiologia na Nutrição Esportiva Funcional

## **Capítulo 9**

### **Equilíbrio Acidobásico**

*Fernando Catanho e Thiago Fernando Lourenço*

## **Capítulo 10**

### **Carboidratos**

*Marcelo Macedo Rogero*

## **Capítulo 11**

### **Proteínas e Aminoácidos**

*Marcelo Macedo Rogero*

## **Capítulo 12**

### **Lipídios**

*Marcelo Macedo Rogero*

## **Capítulo 13**

### **Vitaminas e Minerais**

*Débhora Medeiros, Valéria Paschoal e Barbara Rescalli Sanches*

## **Capítulo 14**

### **Hidratação**

*Marcelo Macedo Rogero e Raquel Simões Mendes Netto*

## **Seção 4 | Avaliação Nutricional no Esporte**

## **Capítulo 15**

### **Técnicas de Avaliação de Componentes Corporais**

*João Fernando Laurito Gagliardi, Adriano Eduardo Lima-Silva e Rômulo Bertuzzi*

## **Capítulo 16**

### **Exames Laboratoriais no Esporte**

*Lázaro Alessandro Soares Nunes*

## **Seção 5 | Nutrigenômica e Treinamento Desportivo**

## **Capítulo 17**

### **Nutrição Aplicada à Metodologia do Treinamento Desportivo**

*Andréia Naves*

## **Capítulo 18**

### **Genética, Exercício Físico e Nutrição**

*Rodrigo Gonçalves Dias*

## **Capítulo 19**

Overtraining

*Renata Metzler Saraiva e Marcelo Macedo Rogero*

## **Capítulo 20**

Estratégias Nutricionais para Prevenção de Lesões Musculares e Articulares

*Liza Mesquita Guarino Guerreiro, Bruna Zavarize Reis e Raquel Simões Mendes Netto*

## **Capítulo 21**

Distúrbios do Sono

*Fernanda Serpa*

# **Seção 6 | Recursos Ergogênicos**

## **Capítulo 22**

Aminoácidos de Cadeia Ramificada

*Marcelo Macedo Rogero*

## **Capítulo 23**

Creatina

*Bettina Moritz e Braian Alves Cordeiro*

## **Capítulo 24**

Carnitina

*Christianne Coelho Ravagnani e Eliana Santini*

## **Capítulo 25**

Glutamina

*Marcelo Macedo Rogero*

## **Capítulo 26**

Ácido  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato | Efeito da Suplementação no Treinamento Físico

*Cristiane Curci Cesar*

## **Capítulo 27**

Whey Protein

*Vitor Teixeira Granuzzo e Vilma S. Pereira Panza*

## **Capítulo 28**

Ácido Linoleico Conjugado | Efeito na Composição Corporal e Saúde Humana

*Viviane Sant'Anna, Viviane Ferri Ross Perucha e Juliana Pompeu*

## **Capítulo 29**

Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3 e Exercício Físico

*Marcelo Macedo Rogero*

## **Capítulo 30**

## **Seção 7 | Nutrição Funcional em Diferentes Modalidades Esportivas**

### **Capítulo 31**

Triatlo

*Vilma S. Pereira Panza e Carlos Eugênio Ferraro*

### **Capítulo 32**

Treinamento de Força

*Vilma S. Pereira Panza*

### **Capítulo 33**

Natação

*Valéria Paschoal e Viviane Sant'Anna*

### **Capítulo 34**

Tênis e Squash

*Claudia Ridel Juzwiak*

### **Capítulo 35**

Ginástica Olímpica

*Thaiz Mattos Sureira*

## **Seção 8 | Nutrição Funcional em Atletas e Praticantes de Atividade Física com Necessidades Especiais**

### **Capítulo 36**

Diabetes

*Renata Alves Carnauba, Luciana Bolland e Valéria Paschoal*

### **Capítulo 37**

Anorexia Nervosa

*Renata Lemos Fetter, Rafaela de Oliveira e Melissa Amaral Penha*

### **Capítulo 38**

Vegetarianismo

*Erika Santinoni e Priscila Di Ciero*

### **Capítulo 39**

Deficiências Motoras

*Sandra Maria Lima Ribeiro, Regina Célia da Silva, Carlos Bandeira de Mello Monteiro e Julio Tirapegui*



## **Capítulo 40**

### **Doença Celíaca**

*Renata Puppim Zandonadi e Raquel Braz Assunção Botelho*

## **Capítulo 41**

### **Dislipidemias**

*Mônica Teixeira e Maria Cristina Elias*

## **Capítulo 42**

### **Osteoporose**

*Daniela Fojo Seixas Chaves*

## **Capítulo 43**

### **Obesidade**

*Daniela Fojo Seixas Chaves, Daisy Diwan e Dafne Oliveira*

## **Seção 9 | Nutrição Funcional nos Ciclos da Vida**

## **Capítulo 44**

### **Crianças e Adolescentes Esportistas**

*Claudia Ridel Juzwiak e Ioná Zalcman Zimberg*

## **Capítulo 45**

### **Idoso Ativo**

*Marcela Telles Ferreira e Sandra Marcela Mahecha Matsudo*

## **Seção 10 | Gastronomia Funcional**

## **Capítulo 46**

### **Gastronomia Funcional Aplicada aos Esportes**

*Joana D'Arc Pereira Mura, Renato Caleffi e Suzana Machado*

## **Índice Alfabético**

## Nutrição Esportiva Funcional



1 Por que Aplicar os Princípios da Nutrição Funcional à Nutrição Esportiva?



# Por que Aplicar os Princípios da Nutrição Funcional à Nutrição Esportiva?

Andréia Naves, Valéria Paschoal e Viviane Sant'Anna



## ► O que é a nutrição clínica funcional?

A Nutrição Clínica Funcional compreende a interação entre todos os sistemas do corpo, enfatizando as relações que existem entre a bioquímica, a fisiologia e os aspectos emocionais e cognitivos do organismo<sup>1</sup>.

A Nutrição Clínica Funcional é, portanto, uma ciência integrativa e profunda, que se baseia na pesquisa científica e cuja aplicação prática engloba tanto a prevenção como o tratamento de doenças, focalizando a avaliação de aspectos bioquimicamente únicos de cada organismo e levando em consideração, inclusive, o genótipo de cada indivíduo e sua suscetibilidade genética no desenvolvimento da doença. Nesse sentido, estamos em total sinergismo com os avanços científicos na área da nutrição pós-genômica. Isto é, embora os nutricionistas do século XX já investigassem os efeitos da dieta nas variáveis relacionadas à saúde, tais como a pressão arterial e as concentrações séricas de colesterol, e, com este entendimento tradicional sobre a nutrição e o sistema endócrino, estabelecessem uma dieta para cada doença, estas dietas não eram específicas para cada organismo. Já os nutricionistas do século XXI, entendendo a relação entre nutrição e expressão genética, prescrevem dietas de acordo com a individualidade bioquímica de cada pessoa<sup>1,2</sup>.

# ■ Princípios da Nutrição Funcional

## Individualidade bioquímica

Como anteriormente citado, um dos princípios da Nutrição Funcional é a individualidade bioquímica, ou seja, o entendimento de que cada organismo é único, com necessidades e deficiências nutricionais únicas, metabolismo único e tendências únicas a desenvolver doenças. Nesse sentido, faz-se necessário o estudo dos polimorfismos genéticos e suas interações com o ambiente onde o indivíduo se encontra, incluindo a sua alimentação<sup>1</sup>.

Com os avanços da ciência, sabemos que a exposição ambiental durante toda a vida (considerando inclusive a vida intrauterina; exposição ou não às toxinas do ar do local de treinamento; administração de suplementos alimentares, cuja formulação apresenta corantes, edulcorantes e outros aditivos químicos; uso de hormônios anabolizantes e ingestão de alimentos ricos em ácidos graxos saturados (AGS), ácidos graxos *trans*, açúcares, água contaminada, alimentos processados/industrializados e o consumo em excesso de grelhados no carvão – o que aumenta a exposição a hidrocarbonetos policíclicos e outras toxinas, que se armazenam no organismo quando há uma sobrecarga hepática) é capaz de atuar no epigenoma desse indivíduo, alterando a resposta de seus genes para o desenvolvimento ou não de doenças e até mesmo para o aumento ou não da *performance*<sup>3–9</sup>.

Além disso, várias pesquisas relatam que os nutrientes e compostos bioativos presentes nos alimentos são capazes de afetar o metabolismo de um indivíduo, exercendo efeitos em vários níveis genéticos de grande complexidade biológica, como na transcrição gênica; no processamento do ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*); na estabilidade do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*); e nas modificações pós-translacionais, além de agirem diretamente sobre o metabolismo celular, pela indução de alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) e nas moléculas proteicas. Essas interações gene-nutriente podem explicar, por exemplo, porque alguns indivíduos respondem mais favoravelmente a certas intervenções dietéticas que outros. Dependendo do genótipo do indivíduo, o metabolismo dos nutrientes pode variar e resultar em diferentes estados de saúde e *performance* física<sup>10–14</sup>.

Centrada no indivíduo, a Nutrição Clínica Funcional identifica todos os sinais e sintomas relacionados aos déficits ou superávits de nutrientes e revela as hipersensibilidades alimentares avaliadas por meio da dieta de rotação e/ou de exames bioquímicos relacionados à alergia alimentar tardia mediada pela imunoglobulina G (IgG), considerando os exames bioquímicos relacionados à avaliação de nutrientes, utilizando sempre o rastreamento metabólico (Quadro 1.1) e o sistema de avaliação dos antecedentes, gatilhos (*triggers*) e mediadores que geram determinados sintomas (Sistema ATMS)<sup>15</sup> (Figura 1.1).

Dessa forma, é de fundamental importância uma orientação nutricional individualizada com foco no genoma do paciente para que a resposta fenotípica de *performance* seja adequada. A literatura já relata diversas possibilidades de aplicação da nutrigenômica na nutrição esportiva, pois é o meio de se avaliar um genótipo para verificar a presença ou ausência de um polimorfismo que pode determinar a resposta do atleta (praticante de atividade física) a um determinado protocolo de dieta e exercício<sup>16</sup>; de determinar se um tipo de dieta, suplemento ou exercício pode acentuar ou compensar os polimorfismos genéticos; de determinar se um tipo de dieta, suplemento ou exercício pode potencialmente regular a expressão de genes e proteínas; e, ainda, de verificar a

extensão em que uma dieta, suplemento ou exercício pode afetar a *performance* física.

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) masculino    ( ) feminino Data: \_\_\_\_\_



Avalie cada sintoma seu baseado em seu perfil de saúde típica no seguinte período:

- últimos 30 dias
- última semana
- últimas 48 horas

Escala de pontos

0 – Nunca ou quase nunca teve o sintoma

1 – Ocasionalmente teve, efeito não foi severo

2 – Ocasionalmente teve, efeito foi severo

3 – Frequentemente teve, efeito não foi severo

4 – Frequentemente teve, efeito foi severo

TOTAL

Cabeça	Dor de cabeça	
	Sensação de desmaio	
	Tonturas	
	Insônia	
Olhos	Lacrimajantes ou coçando	
	Inchados, vermelhos ou com cílios colando	
	Bolsas ou olheiras abaixo dos olhos	
	Visão borrada ou em túnel (não inclui miopia ou astigmatismo)	
Ouvido	Coceira	
	Dores de ouvido, infecções auditivas	

	Retirada de fluido purulento do ouvido	
	Zunido e perda da audição	
Nariz	Entupido	
	Problemas de seios nasais (sinusite)	
	Corrimento nasal, espirros, lacrimejamento e coceira nos olhos (todos juntos)	
	Ataques de espirros	
	Excessiva formação de muco	
Boca/garganta	Tosse crônica	
	Necessidade frequente de limpar a garganta	
	Dor de garganta, rouquidão ou perda da voz	
	Língua, gengivas ou lábios inchados/descoloridos	
	Aftas	
Pele	Acne	
	Feridas que coçam, erupções ou pele seca	
	Perda de cabelo	
	Vermelhidão, calorões	
	Suor excessivo	
Coração	Batidas irregulares ou falhando	
	Batidas rápidas demais	
	Dor no peito	
Pulmões	Congestão no peito	
	Asma, bronquite	
	Pouco fôlego	
	Dificuldade para respirar	

Trato digestório	Náuseas, vômito	
	Diarreia	
	Constipação, prisão de ventre	
	Sente-se inchado/com abdome distendido	
	Arrotos e/ou gases intestinais	
	Azia	
	Dor estomacal/intestinal	
Articulações/músculos	Dores articulares	
	Artrite/artrose	
	Rigidez ou limitação dos movimentos	
	Dores musculares	
	Sensação de fraqueza ou cansaço	
Energia/atividade	Fadiga, moleza	
	Apatia, letargia	
	Hiperatividade	
	Dificuldade em descansar, relaxar	
Mente	Memória ruim	
	Confusão mental, compreensão ruim	
	Concentração ruim	
	Franca coordenação motora	
	Dificuldade em tomar decisões	
	Fala com repetições de sons ou palavras, com várias pausas involuntárias	
	Pronuncia palavras de forma indistinta, confusa	
	Problemas de aprendizagem	

Emoções	Mudanças de humor/mau humor matinal	
	Ansiedade, medo, nervosismo	
	Raiva, irritabilidade, agressividade	
	Depressão	
Outros	Frequentemente doente	
	Frequentemente urgente vontade de vomitar	
	Coceira genital ou corrimento	
	Edema, inchaço em pés, pernas, mãos	
	Total de pontos	

© 2014 pelo Institute for Functional Medicine.

Permissão concedida pelo Institute for Functional Medicine, [www.functionalmedicine.org](http://www.functionalmedicine.org).

Este formulário pode ser reproduzido para uso pessoal. Nenhuma parte deste pode ser reproduzida ou transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio para uso comercial sem o consentimento por escrito do Institute for Functional Medicine, exceto conforme permitido pela lei aplicável.

A Figura 1.1 assemelha-se a uma teia, a qual chamamos de *Teia da Nutrição Funcional* (Figura 1.2) e que leva em consideração a interconexão de todos os sistemas fisiológicos do nosso organismo, os antecedentes, os gatilhos e os mediadores que afetam esses sistemas e os sintomas pertinentes ao desequilíbrio no funcionamento de cada um deles. Dessa forma, levam-se em consideração os aspectos que interferem no/na:

- Estresse oxidativo e metabolismo energético
- Regulação hormonal e de neurotransmissores
- Digestão, absorção e integridade da barreira intestinal
- Suporte imunológico
- Integridade estrutural do indivíduo
- Destoxificação e biotransformação hepática
- Processo inflamatório
- Equilíbrio psicológico e espiritual – interação corpo e mente.

Preenchendo a teia e identificando os antecedentes, os gatilhos e os mediadores de cada sintoma correspondente a cada sistema, elegem-se então os três sistemas que apresentam maior desequilíbrio (maior número de sintomas) para iniciar o tratamento nutricional. Deve-se optar por



condutas que bloqueiem os gatilhos e por nutrientes que modulem os mediadores, restabelecendo o equilíbrio funcional de cada sistema. Assim, os sintomas desaparecerão e a saúde será alcançada como Vitalidade Positiva para o paciente.

O corpo humano é formado por aproximadamente 100 trilhões de células, sendo que 50 bilhões delas se renovam a cada dia. Cada uma dessas células necessita de inúmeros nutrientes e compostos bioativos para garantir seu funcionamento perfeito. O funcionamento adequado de um conjunto de células garante, por sua vez, que cada órgão execute suas funções da forma esperada. Finalmente, um conjunto de órgãos saudáveis proporcionará saúde ao indivíduo – saúde como Vitalidade Positiva. Vitalidade Positiva é mais que a mera ausência de doenças crônicas degenerativas não transmissíveis, é a busca pela saúde integral, modulando, por meio de nutrientes e fitoquímicos, todas as reações bioquímicas envolvidas neste processo. O objetivo é que as pessoas sejam realmente saudáveis e felizes, não apresentando depressão, enxaqueca, síndrome da tensão pré-menstrual (TPM), queda de cabelo, hiperatividade, constipação ou olheiras, entre outros problemas<sup>15</sup>.

### ***Biodisponibilidade de nutrientes***

O termo *biodisponibilidade de nutrientes* refere-se ao modo como o nutriente é aproveitado pelo organismo e surgiu a partir do conhecimento de que a simples presença do nutriente no alimento ou dieta ingeridos não garantiria sua utilização pelo organismo e que sua utilização dependeria da forma química do nutriente naturalmente encontrada no alimento, da quantidade ingerida e da presença de agentes ligantes e de outros nutrientes nos alimentos que são consumidos ao mesmo tempo, além dos mecanismos homeostáticos dos micronutrientes que regulam a absorção, prevenindo o desenvolvimento de concentrações potencialmente tóxicas<sup>18</sup>.

Nesse sentido, a Nutrição Funcional considera a ingestão, a absorção, a excreção e o aproveitamento dos nutrientes pelo organismo, a fim de corrigir os desequilíbrios nutricionais. Por exemplo, não adianta um indivíduo consumir quantidades adequadas de um determinado nutriente se seu organismo não consegue absorvê-lo. Assim, é preciso verificar a razão da não absorção e corrigir o problema.



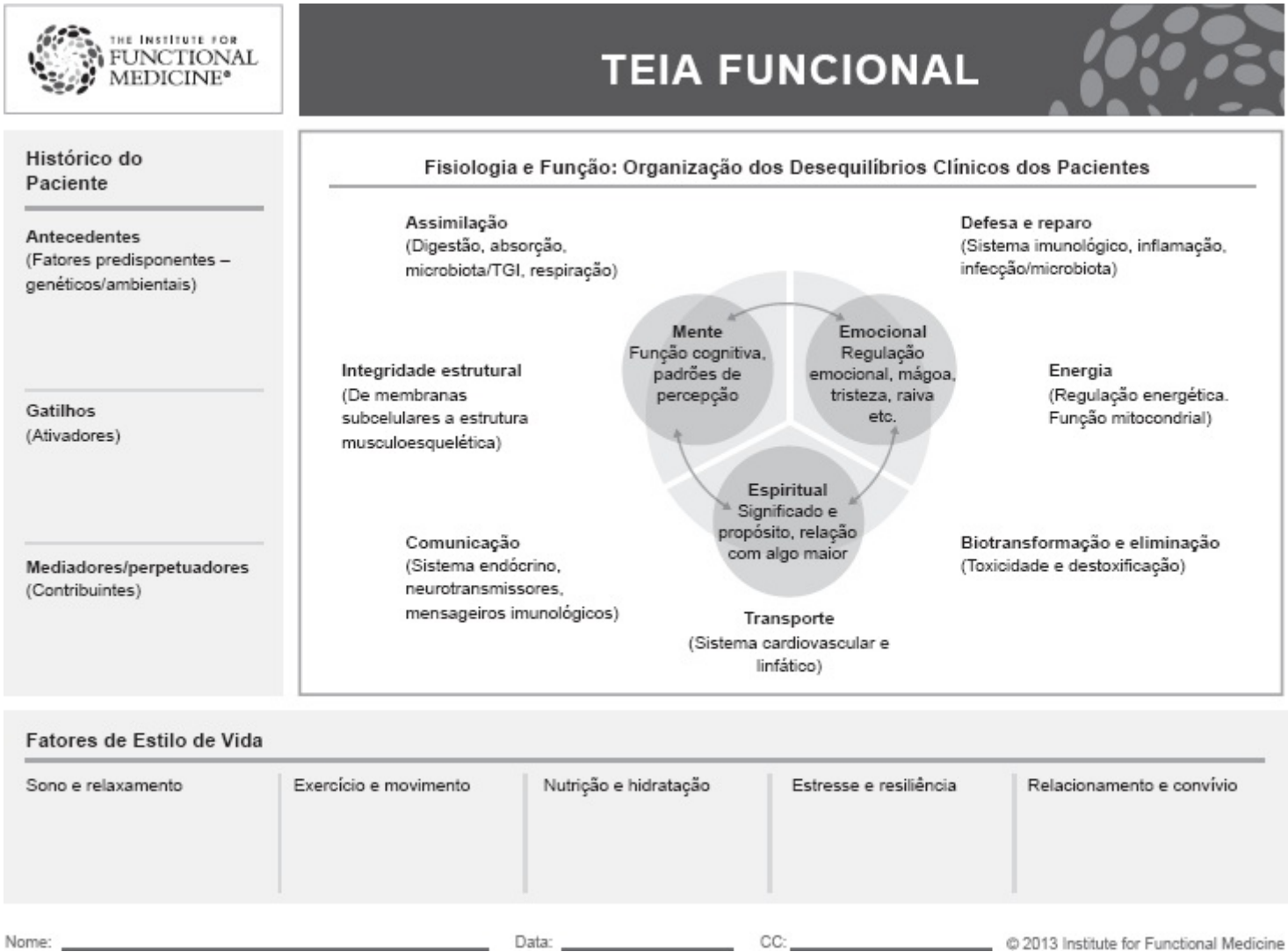
Entre os antecedentes avaliados pela Nutrição Funcional destacam-se as hipersensibilidades e os hábitos alimentares.

As reações adversas aos alimentos, suplementos ou compostos químicos podem gerar quadros de alergia alimentar (mediadas por IgE), hipersensibilidades alimentares (mediadas por IgG, IgM, IgA, IgE e células T) e intolerâncias alimentares (deficiências metabólicas, como, por exemplo, deficiência crônica de lactase)<sup>21-25</sup>.

As alergias alimentares mediadas por IgE ocasionam degranulação dos mastócitos, que estimula uma cascata de citocinas, e liberação de histamina, que gera sintomas imediatos como: obstrução nasal, asma, náuseas, câibras abdominais, diarreia, anafilaxia etc. As intolerâncias alimentares são decorrentes da deficiência enzimática que altera a função gastrointestinal provocando diarreias, flatulência, dores abdominais etc. Já as hipersensibilidades alimentares, que são predominantemente mediadas por IgG, geram sintomas crônicos que demoram para se manifestar e desencadeiam a formação de imunocomplexos que circulam, se depositam e agredem a barreira intestinal, além de outras estruturas corporais<sup>22-25</sup>.

A hipersensibilidade alimentar gera uma resposta imunológica que altera a função intestinal, liberando substâncias que atuarão como gatilhos para diversas desordens orgânicas<sup>19,21,26</sup>:

- Respiratórias: asma, sinusite crônica e alérgica, coriza e congestão nasal constante
- Cardiovasculares: edema, taquicardia, inflamação de veias coronárias



**Figura 1.2** Teia de inter-relações metabólicas da Nutrição Funcional. TGI = trato gastrointestinal.

- Gastrintestinais: doença celíaca, diarreia crônica, cólicas, constipação intestinal, doença de Crohn, úlceras duodenais, gastrites, indigestão, síndrome do intestino irritável, síndrome de má absorção, náuseas, úlceras gástricas, colite ulcerativa
- Geniturinárias: infecções crônicas da bexiga, síndrome nefrótica, incontinência urinária
- Imunológicas: otites de repetição
- Mentais e emocionais: déficit de atenção, ansiedade, depressão, perda de memória, esquizofrenia, epilepsia
- Musculoesqueléticas: dores articulares, mialgias, artrite reumatoide
- Cutâneas: eczema, psoríase, urticária, dermatites, coceiras nos olhos
- Outras: enxaquecas.

Devemos observar que muitos dos sinais e sintomas relacionados anteriormente relatados pelos nossos pacientes atletas e praticantes de atividade física podem estar relacionados ao comprometimento da sua *performance*, principalmente quanto aos sintomas respiratórios e gastrintestinais, que muitas vezes são atribuídos a outras questões, e na maioria das vezes devemos a uma hipersensibilidade alimentar<sup>21,27</sup>. Isso é extremamente preocupante, já que um suplemento que é bom para uma pessoa pode ser extremamente deletério para outra, comprometendo sua *performance* e saúde. Quantas vezes nos deparamos com um aluno de musculação que sente dificuldade para diminuir a adiposidade central? Quando verificamos seu hábito alimentar e aplicamos algumas ferramentas da Nutrição Funcional, como o rastreamento metabólico, constata-se que o indivíduo ingere uma quantidade excessiva de suplementos proteicos antes e depois de seus treinos, o que desencadeia um processo de hipersensibilidade alimentar, alterando inúmeras reações bioquímicas, como, por exemplo, a resistência periférica à insulina, que é diretamente responsável pela adiposidade abdominal.

Os gatilhos são acionados por estresse, radiação, estresse oxidativo, traumas, lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos, vírus e parasitas. Uma vez acionados, desencadearão inúmeras consequências deletérias para nosso organismo, como, por exemplo, a ativação do fator de transcrição para genes inflamatórios como o fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B, *nuclear factor  $\kappa$ -B*). A ativação desse gene pode expor o organismo a um estado de inflamação crônica subclínica, interferindo no equilíbrio celular e nos eventos bioquímicos envolvidos com a *performance*<sup>1,15</sup>.

Assim, a exposição aos diferentes antecedentes e gatilhos comprometerá cada ponto da teia de interconexões metabólicas, gerando os desequilíbrios orgânicos que o paciente nos relatar. Vejamos como esses desequilíbrios podem comprometer a *performance*.

### **Desequilíbrios nutricionais**

Já foi demonstrado que o consumo elevado de alimentos com carga glicêmica alta<sup>28</sup> (que em esportistas se dá principalmente pelo alto consumo de repositores hidreletrolíticos e isotônicos) associado ao desequilíbrio no consumo de ômega-6 em relação ao de ômega-3<sup>29,30</sup> (pelo alto

consumo de óleos vegetais), à deficiência, por exemplo, da vitamina D<sup>31</sup> e à falta de compostos bioativos e antioxidantes (presentes em frutas e verduras comumente evitadas pelos esportistas e pela população em geral) leva à ativação do fator de transcrição NFκ-B, responsável pelo aumento da expressão dos genes pró-inflamatórios. Os nutrientes e os compostos bioativos são sinalizadores dietéticos detectados pelas células e influenciam essa expressão gênica; quando em desequilíbrio, desencadeiam inúmeros desequilíbrios orgânicos até o aparecimento de doenças como câncer, obesidade, dislipidemia, diabetes tipo 2 e doenças neurodegenerativas<sup>32</sup>.

Além disso, a dieta pró-inflamatória pode interferir na fisiologia muscular, comprometendo, por exemplo, a oxidação de gorduras pelas mitocôndrias, interferindo no processo de emagrecimento, e pode também alterar o perfil de fibras musculares, impedindo a eficiência energética do esporte praticado<sup>32</sup>.

Estudos demonstram que a dieta é capaz de modular esse estado inflamatório. O consumo de lignanas presentes na semente de linhaça<sup>33</sup>, de b-glicanas, presentes nos cogumelos *shiitake* e na aveia<sup>34</sup>, de antocianinas presentes no açaí<sup>35,36</sup>, de licopeno, presente no tomate, de melancia, goiaba<sup>37</sup>, catequinas e de todas as suas frações, presentes principalmente no chá-verde<sup>38</sup>, inibe a ativação do NFκ-B, contribuindo para a diminuição do risco de desenvolvimento das doenças crônicas degenerativas não transmissíveis. O consumo diário em todas as refeições de alimentos com esses compostos bioativos será fundamental, uma vez que a maioria desses compostos é hidrossolúvel, necessitando de ingestão com intervalo máximo a cada 3 h, para garantir efetivamente a modulação das reações bioquímicas envolvidas<sup>39</sup>. Outra questão fundamental nesse aspecto é garantir que a técnica dietética culinária seja aplicada de forma correta, pois, por exemplo, a cocção da maioria desses compostos diminui sua concentração, repercutindo em menor benefício para o organismo<sup>40,41</sup>.

O Quadro 1.2 apresenta as consequências das deficiências e dos excessos de vitaminas e minerais, elementos-traços e ácidos graxos.

Disfunção imunológica e inflamação

Os exercícios intensos em conjunto com as deficiências nutricionais podem aumentar a atividade das células *natural killers* (NK) e diminuir a função dos neutrófilos, aumentando as microrrupturas das fibras musculares induzidas pelo exercício e a incidência de doenças relacionadas a essa imunossupressão, como as infecções do trato respiratório superior, comuns em corredores de maratona e ultramaratona, nadadores e remadores<sup>28,33,34</sup>. A Figura 1.3 demonstra que são vários os antecedentes que levam ao aumento da inflamação e à imunossupressão.

QUADRO 1.2

Consequências das deficiências e dos excessos de vitaminas, minerais, elementos-traços e ácidos graxos¹.

Doença	Deficiência	Excesso
Cabelos/Pelos		
Alopecia	Biotina <sup>42,43</sup> , zinco <sup>44,45</sup>	Selênio <sup>45</sup>
Aumento da queda de cabelos	Ácido pantotênico <sup>45</sup> , biotina <sup>45</sup> , vitamina D, cálcio <sup>45</sup> , cobre <sup>45</sup> , zinco <sup>44,45</sup>	Cádmio <sup>45</sup> , selênio <sup>45</sup>

Cabelos brancos precoces	Ácido pantotênico <sup>45</sup> , PABA <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>46</sup>	-
Cabelos crescem muito devagar	Manganês <sup>45</sup> , ácido graxo ômega-6 <sup>46</sup>	-
Cabelos finos e sem vida	Cobre <sup>43</sup> , zinco <sup>44</sup> , proteína <sup>43</sup>	-
Cabelos ralos	Proteína <sup>43,45</sup> , biotina <sup>4</sup> , cobre <sup>43</sup> , zinco <sup>45</sup>	Vitamina A <sup>45</sup>
Cabelos são retirados facilmente e sem dor	Ácido pantotênico <sup>45</sup> , biotina <sup>46</sup> , cálcio <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup> , proteína <sup>45</sup> , selênio <sup>46</sup>	-
Cabelos secos e quebradiços	Ácido linoleico <sup>45</sup> , iodo <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , proteína <sup>45</sup> , cobre <sup>43</sup> , zinco <sup>45</sup>	-
Calvície precoce	Cobre <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup>	Selênio <sup>45</sup>
Despigmentação transversa do cabelo	Proteína <sup>45</sup>	-
Dissebacia	Riboflavina <sup>45</sup>	-
Hemorragia perifolicular	Vitamina C <sup>45</sup>	-
Hiperqueratinização perifolicular	Vitamina C <sup>45</sup> , vitamina A <sup>44,45</sup>	-
Diminuição dos pelos faciais, axilares e pubianos	Zinco <sup>43</sup>	-
Mudança de cor	Proteína <sup>43</sup> , manganês <sup>45</sup> , cobre <sup>43,45</sup>	-
<b>Olhos</b>		
Queratoconjuntivite	Vitamina C <sup>43</sup>	-
Atrofia óptica	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,46</sup>	-
Borda da córnea marrom ou verde	-	Cobre <sup>43</sup>
Cegueira noturna	Molibdênio <sup>46</sup> , riboflavina <sup>46</sup> , vitamina A <sup>43,46,47</sup> , vitamina C <sup>46</sup> , zinco <sup>46</sup>	-
Queratomalacia	Vitamina A <sup>43,46</sup>	-
Dificuldade de enxergar	Ácido linoleico <sup>45</sup> , molibdênio <sup>45</sup> , cobre <sup>46</sup>	Vitamina A <sup>43,48</sup>
Dificuldade de enxergar com muita luz	Riboflavina <sup>43,45</sup> , vitamina A <sup>45</sup>	-
Escotoma central	Molibdênio <sup>46</sup>	-

Hemorragia na retina	Ferro <sup>46</sup>	-
Blefarite	Riboflavina <sup>43</sup> , piridoxina <sup>46</sup>	-
Irritação	Biotina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup>	-
Lacrimejamento	Riboflavina <sup>45</sup>	-
Oftalmoplegia	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup>	-
Papiledema	-	Vitamina A <sup>45</sup>
Retinopatia de prematuro	Vitamina E <sup>46</sup>	-
Sensação de areia nos olhos	Riboflavina <sup>45</sup>	-
Vermelhidão e aumento dos vasos nos olhos	Riboflavina <sup>45</sup>	-
Visão borrada e diplopia	Ácido graxo ômega-3 <sup>46</sup>	Vitamina A <sup>46,48</sup>
Xeroftalmia	Vitamina C <sup>49</sup> , vitamina A <sup>43,46,48</sup>	-
Epífora	Riboflavina <sup>43,50,51</sup>	-
Ardor e prurido	Riboflavina <sup>43</sup>	-
Ulceração da córnea	Vitamina A <sup>43</sup>	-
Xerose	Vitamina A <sup>46</sup>	-
<b><i>Pele</i></b>		
Acne	Vitamina A <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup>	-
Aparência de papel celofane	Proteína <sup>45</sup>	-
Queratose nas costas das mãos, punho, antebraço, rosto e pescoço	Niacina <sup>46</sup>	-
Cianose	Cálcio <sup>46</sup>	Ferro <sup>46</sup>
Dermatite	Ácidos graxos essenciais <sup>43</sup> , niacina <sup>52</sup> , zinco <sup>46</sup> , manganês <sup>46</sup>	Vitamina A <sup>53,54</sup> , cromo <sup>53,55</sup>
Dermatite seborreica	Piridoxina <sup>46</sup> , cobre <sup>46</sup>	-
Dermatite urticária	Ácido linoleico <sup>45</sup> , cromo <sup>45</sup> , manganês <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup>	Selênio <sup>45,54</sup>



Dermatose em volta do nariz e da boca	Zinco <sup>46</sup>	-
Descamação	Ácido graxo ômega-6 <sup>46</sup> , zinco <sup>45</sup> , vitamina A <sup>54</sup> , riboflavina <sup>46,50,51</sup> , niacina <sup>45</sup>	Vitamina A <sup>48,53,54</sup>
Dificuldade de cicatrização	Ácido linoleico <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , zinco <sup>45,56</sup>	-
Eczema na fenda nasolabial e nas sobrancelhas	Ácido graxo ômega-6 <sup>46</sup> , cálcio <sup>45</sup> , cobre <sup>45</sup> , cromo <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup>	Alumínio <sup>45</sup>
Eritema	Zinco <sup>46,56</sup> , vitamina K <sup>45</sup> , vitamina C <sup>43,45</sup> , riboflavina <sup>46</sup> , niacina <sup>46</sup>	-
Fácil aparecimento de manchas ao bater	Vitamina K <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup>	-
Fácil sangramento da pele	Vitamina K <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup>	-
Hiperpigmentação da pele	Ácido fólico <sup>46</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,46</sup> , niacina <sup>45</sup>	-
Palidez	Vitamina C <sup>45</sup> , biotina <sup>43</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>43</sup> , vitamina D <sup>43</sup> , ferro <sup>46</sup> , cobre <sup>46</sup>	Selênio <sup>45,53</sup> , zinco <sup>45</sup> , ferro <sup>46</sup>
Palmas das mãos alaranjadas ou amareladas	Carotenoides <sup>45</sup>	Selênio <sup>45</sup>
Pele com erupção semelhante à carne de galinha depenada	Vitamina A <sup>43,45</sup>	-
Pele descamada/seca	Vitamina A <sup>45,46,54</sup> , ácido graxo ômega-6 <sup>46</sup> , riboflavina <sup>45</sup> , biotina <sup>45</sup> , ácido linoleico <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup>	Vitamina A <sup>43,45,46,54</sup> , cádmio <sup>45</sup>
Pele do calcanhar dura, grossa e seca	Vitamina A <sup>45</sup>	-
Pele quebradiça	Proteína <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45,54</sup>	-
Pele seca, áspera nas pernas, na região acima do tornozelo	Ácido linoleico <sup>45</sup> , biotina <sup>45</sup> , iodo <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup>	Vitamina A <sup>43,45,48,54</sup>
Pele seca, brilhante e escamosa nas mãos e no rosto	Biotina <sup>46</sup> , vitamina A <sup>43,54</sup>	-
Pele vermelha, escamosa, gordurosa, dolorida e com coceira	Riboflavina <sup>46</sup>	-
Petéquia/equimose	Vitamina C <sup>46,53</sup>	-
Pigmentação amarela	-	Carotenos <sup>45</sup>
Pigmentação em áreas expostas ao sol	Niacina <sup>45</sup>	-



Prurido	-	Vitamina A <sup>45,48</sup>
Psoríase	Zinco <sup>43,46</sup>	-
Redução do pigmento	Cobre <sup>46</sup>	-
Seborreia	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>46</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup>	-
Acrodermatite	Zinco <sup>43</sup>	-
Pele seca/queratinizada	Proteína <sup>43</sup> , vitamina A <sup>43,54</sup> , ácido graxo essencial <sup>43</sup>	-
Pelagra	Niacina <sup>43</sup>	-
Dermatite descamativa nos genitais	Riboflavina <sup>43</sup>	-
Seborreia do escroto e da vulva	Riboflavina <sup>43</sup>	-
Úlcera dérmica	-	Cromo <sup>53</sup>
<b><i>Unhas</i></b>		
Hemorragia na unha	Vitamina C <sup>46</sup>	-
Manchas brancas nas unhas	Selênio <sup>43,45</sup> , zinco <sup>45</sup>	-
Manchas vermelhas nas unhas	-	Selênio <sup>45</sup>
Paroníquia	-	Selênio <sup>46</sup>
Pregas transversais nas unhas	Proteína <sup>45</sup>	-
Quiloníquia	Ferro <sup>43,46,53</sup>	-
Unhas frágeis e quebradiças	Ácido linoleico <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup>	Selênio <sup>45</sup>
Unhas grossas, espessas	Vitamina A <sup>45</sup>	-
Unhas pequenas com estrias	Vitamina A <sup>45</sup>	-
<b><i>Cavidade oral</i></b>		
Afta (feridas muito dolorosas na boca ou faringe)	Ácido fólico <sup>45</sup>	-
Ardência na língua	Biotina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup>	-
Aumento do volume do pescoço na região da glândula	Iodo <sup>45</sup>	-

tireoide	Iodo <sup>45</sup>	-
Dentes amarelos	-	Cádmio <sup>45</sup>
Dentes caem facilmente	Cálcio <sup>45</sup> , flúor <sup>45</sup> , molibdênio <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup>	Selênio <sup>45</sup>
Xerostomia	Vitamina C <sup>43</sup>	-
Dentes quebram-se facilmente	Cálcio <sup>45</sup>	-
Depressões e escavações no dente	-	Flúor <sup>46</sup>
Diminuição do paladar	Vitamina A <sup>45,46</sup> , zinco <sup>45,46,57</sup>	-
Enfraquecimento do esmalte dos dentes	-	Flúor <sup>46</sup>
Facilidade em ter cáries	Flúor <sup>45</sup>	-
Boqueira	Biotina <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup>	-
Gengivas sangram ao escovarem-se os dentes	Vitamina C <sup>45</sup> , vitamina K <sup>45</sup>	-
Gengivas grossas encobrimdo os dentes	Vitamina C <sup>45</sup>	-
Gengivas inflamadas e dolorosas	Vitamina C <sup>45</sup>	-
Glossite	Riboflavina <sup>43,45,53</sup> , niacina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>43,45,46</sup> , folatos <sup>45,53</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>43-46,53</sup> , biotina <sup>43</sup> , ferro <sup>43,46,53</sup>	-
Gosto metálico na boca	-	Selênio <sup>45,53</sup>
Hálito com odor de alho	-	Selênio <sup>45,53</sup>
Halitose	Niacina <sup>45</sup>	-
Inchaço dolorido e de cor magenta na mucosa oral e da língua	Biotina <sup>43,46</sup>	-
Lábios grossos, vermelhos e com dor	Niacina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup>	-
Língua de cor magenta	Riboflavina <sup>46</sup>	-
Língua pálida e lisa	Biotina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup>	-
	Ácido fólico <sup>45,46</sup> , ferro <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> ,	

	B <sub>12</sub> <sup>45,46</sup>	
Manchas amarelas e marrons no esmalte dos dentes	-	Flúor <sup>46</sup>
Manchas de Bitot	Vitamina A <sup>43, 46</sup>	-
Papila interdentária	Vitamina C <sup>46</sup>	-
Atrofia da papila lingual (língua geográfica)	Riboflavina <sup>43,45</sup> , niacina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45,53</sup> , folatos <sup>45</sup> , ferro <sup>43,45</sup> , proteína <sup>45</sup>	-
Perlèche ou estomatite angular	Riboflavina <sup>43,45,46,53</sup> , piridoxina <sup>45,46</sup> , niacina <sup>45,46</sup> , ferro <sup>53</sup>	-
Pigmentação vermelha nos dentes	-	Selênio <sup>46</sup>
Queilose	Riboflavina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , vitamina A <sup>43</sup> , ferro <sup>43</sup> , niacina <sup>45</sup> , folato <sup>45</sup>	-
Rachaduras na língua	Ferro <sup>43</sup> , riboflavina <sup>43</sup>	-
Sangramento gengival (se houver dentes)	Riboflavina <sup>43,45</sup> , niacina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , folatos <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45</sup> , vitamina K <sup>46</sup>	-
Sensação de queimação na boca e na garganta	Niacina <sup>45</sup> , vitamina D <sup>45</sup>	-
Dor na língua, orla dos lábios e mucosa bucal	Riboflavina <sup>50,53</sup>	-
Estomatite	Vitamina A <sup>43</sup> , ferro <sup>43</sup> , riboflavina <sup>43</sup> , piridoxina <sup>53</sup>	-
Ulcerações na língua	Niacina <sup>43</sup>	-
Queilite	Ferro <sup>43</sup> , riboflavina <sup>43</sup>	-
Prejuízo do paladar	Zinco <sup>43,56,57</sup>	-
Vermelhidão com erupção temporária na pele	Biotina <sup>46</sup>	-
<b>Sistemas cardíaco e circulatório</b>		
Angina	Ferro <sup>46,58,59</sup>	-
Arritmia	Potássio <sup>46,58</sup> , magnésio <sup>53,58,60,61</sup>	-
Ascite	Ferro <sup>46,58,59</sup>	-
Aumento da pulsação arterial e capilar	Ferro <sup>46,58,59</sup>	-

Aumento da pulsação arterial e capilar	Ferro <sup>46,58,59</sup>	-
Bradicardia	Vitamina B <sup>46</sup>	-
Cardiomegalia	Selênio <sup>53</sup>	-
Cardiomiopatia	Selênio <sup>46,53</sup>	Ferro <sup>46,48,49</sup> , cobalto <sup>46</sup>
Choque cardiogênico	Selênio <sup>53</sup>	-
Dilatação da veia hepática central	-	Cobre <sup>53</sup>
Doenças coronarianas	Magnésio <sup>58,60,61</sup>	-
Dor no peito/tórax	Ácido linoleico <sup>45</sup> , vitamina B <sup>45</sup>	-
Estenose da artéria aorta e da artéria pulmonar	-	Vitamina D <sup>46</sup>
Falha no sistema circulatório	Fósforo <sup>53,63</sup>	Niacina <sup>12</sup>
Hemorragia intraventricular	Vitamina E <sup>46</sup>	-
Hipertensão intracraniana	Vitamina A <sup>46</sup>	Vitamina A <sup>43,46</sup>
Hipertensão	Magnésio <sup>56,60,62,65</sup>	Cálcio <sup>46,63</sup> , magnésio <sup>46,58,60,61</sup> , vitamina D <sup>53</sup>
Hipotensão	Potássio <sup>46,58</sup>	-
Inchaço nos tornozelos	Ferro <sup>46,58,59</sup> , fósforo <sup>45</sup>	Sódio <sup>45</sup>
Insuficiência cardíaca	Cálcio <sup>46</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup>	Cobalto <sup>46</sup>
Palpitação/taquicardia	Cálcio <sup>45</sup> , ferro <sup>43,45,59</sup> , magnésio <sup>45,58,60,61</sup> , molibdênio <sup>45</sup> , potássio <sup>45,58</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Parada cardíaca	-	Magnésio <sup>46,60</sup>
Ritmo de galope	Selênio <sup>53</sup>	-
Ruído	Ferro <sup>46</sup>	-
Hipertensão intracraniana	-	Vitamina A <sup>43</sup>
Alterações cardíacas	Selênio <sup>43</sup> , magnésio <sup>43,58,60,61</sup> , potássio <sup>43,58</sup> , proteína <sup>43</sup>	-

<i><b>Sistema respiratório</b></i>		
Apneia	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>46</sup> , cobre <sup>46</sup>	-
Cansaço aos esforços	Fósforo <sup>45</sup>	-
Complicações pulmonares	Fósforo <sup>53</sup>	Vitamina E <sup>46</sup> , vitamina K <sup>46</sup> , magnésio <sup>46</sup>
Dificuldade para respirar	Ácido fólico <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , molibdênio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45</sup>	Alumínio <sup>45</sup>
Displasia broncopulmonar	Vitamina E <sup>46</sup>	-
Dispneia	Ferro <sup>46,64</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Respiração curta	Ácido fólico <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45</sup> , vitamina C <sup>45</sup>	-
Rouquidão	-	Alumínio <sup>45</sup>
Taquipneia	Molibdênio <sup>46</sup>	-
Tosse seca durante o dia	-	Alumínio <sup>45</sup>
<i><b>Trato gastrintestinal</b></i>		
Pica	Zinco <sup>43</sup> , cobre <sup>43</sup> , proteína <sup>43</sup> , ferro <sup>43,46</sup>	-
Acloridria/hipocloridria	Ferro <sup>46</sup> , zinco <sup>45</sup>	-
Danos na função hepática	Fósforo <sup>46</sup> , vitamina C <sup>45</sup>	-
Distúrbios gastrintestinais	Vitamina B <sub>12</sub> , piridoxina <sup>43</sup> , vitamina B <sub>1</sub> , vitamina C, niacina	-
Diarreia	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>46</sup> , ferro <sup>46</sup> , niacina, cobre <sup>46</sup> , zinco <sup>43,46</sup>	Ferro <sup>46</sup> , zinco <sup>46</sup> , cobre, magnésio, vitamina C
Digestão lenta	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>45</sup>	-
Disenteria	Vitamina K <sup>46</sup>	-
Disfagia	Niacina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,46</sup> , ferro, fósforo <sup>46</sup>	-
Dor abdominal	Ácido pantotênico <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , chumbo <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45</sup>	Cálcio <sup>46</sup>
	Ácido fólico <sup>45,53</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> ,	

Falta de apetite/anorexia	Ácido fólico <sup>45,53</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , biotina <sup>43,45</sup> , ferro <sup>43,45,53,65</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , molibdênio <sup>45</sup> , niacina <sup>45,53,66</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>43,46</sup> , vitamina A <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , vitamina D <sup>45</sup> , cobre <sup>43,45</sup> , proteína <sup>43,45,53</sup> , zinco <sup>43,45,53</sup>	Alumínio <sup>45</sup> , cádmio <sup>45</sup> , chumbo <sup>45</sup> , sódio <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45,46,48</sup> , vitamina D <sup>45,46</sup> , cálcio <sup>46</sup>
Flatulência após as refeições	Ácido pantotênico <sup>45</sup>	-
Gastrenterite	-	Zinco <sup>43</sup> , selênio <sup>46</sup>
Indigestão	Ácido fólico <sup>45</sup> , PABA <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , Vitamina B <sub>12</sub> <sup>45</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , selênio <sup>53</sup>
Intestino preso/obstipação	Ácido fólico <sup>45</sup> , ácido linoleico <sup>45</sup> , PABA <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , inositol <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,46</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45</sup> , fósforo <sup>46</sup>	Alumínio <sup>45</sup> , chumbo <sup>45</sup> , vitamina D <sup>46</sup> , cálcio <sup>46,67</sup>
Intolerância à gordura	Colina <sup>45</sup>	-
Náusea/enjoo	Ácido pantotênico <sup>43,45</sup> , biotina <sup>43,45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , manganês <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , ferro <sup>46</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45</sup> , molibdênio <sup>46</sup>	Cádmio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45,53</sup> , vitamina A <sup>45,48</sup> , cobre <sup>53</sup> , zinco <sup>45</sup> , vitamina D <sup>43,46</sup> , cálcio <sup>43,46</sup>
Polidipsia	Potássio <sup>46</sup>	Cálcio <sup>46</sup>
Rubor facial	-	Magnésio <sup>45</sup>
Vômitos	Piridoxina <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>46</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45,46</sup> , magnésio <sup>46</sup> , manganês <sup>46</sup> , biotina, molibdênio <sup>46</sup>	Vitamina A <sup>43,46</sup> , cobre <sup>60</sup> , vitamina D <sup>45,46</sup>
<b>Sistema renal</b>		
Insuficiência renal	-	Vitamina D <sup>43</sup>
Acidose do túbulo renal	Fósforo <sup>46</sup>	-
Cólica renal	-	Vitamina D <sup>46</sup>
Diverticulite de bexiga e ureter	Cobre <sup>46</sup>	-
Falha do sistema renal	-	Magnésio <sup>46</sup> , cobre <sup>46</sup> , vitamina E <sup>46</sup>
Formação de pedras nos rins	-	Cálcio <sup>46,53</sup>
Glicosúria	Fósforo <sup>46</sup>	-

Oligúria	Potássio <sup>46,68</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Oxalúria	-	Vitamina C <sup>19,22,32</sup>
Perda da urina na cama	Magnésio <sup>45</sup>	-
Polineurite	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Poliúria	Potássio <sup>45,46,68</sup> , ferro <sup>46</sup>	Cálcio <sup>46</sup> , vitamina D <sup>46</sup>
Uremia	-	Cálcio <sup>46</sup>
Uricosúria	-	Vitamina C <sup>53,69,70</sup>
Urina com sangue	Vitamina K <sup>45</sup>	-
Urina vermelha com sangue	Vitamina K <sup>45</sup>	-
<b>Sistema nervoso</b>		
Afeta o sistema nervoso central	-	Niacina <sup>53,71</sup>
Agitação/hiperatividade	Cálcio <sup>45</sup> , carotenoides <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>43,45,71</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , zinco <sup>45</sup> , vitamina D <sup>45,46</sup>	Sódio <sup>45</sup> , vanádio <sup>45</sup>
Ansiedade/apreensão	Cromo <sup>4</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45,53,72</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,46,72</sup> , vitamina D <sup>46</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , vanádio <sup>45</sup>
Apatia	Niacina <sup>43,45,71</sup> , vitamina C <sup>45,46</sup> , cobre <sup>46</sup> , ferro <sup>46</sup>	-
Aumento de sensibilidade à dor	Biotina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Beribéri	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>43,53,72</sup>	-
Coma	Fósforo <sup>46</sup> , molibdênio <sup>46</sup>	-
Confusão mental	Cromo <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , biotina <sup>43</sup> , niacina <sup>45,71</sup> , piridoxina <sup>43,45,72</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup> , molibdênio <sup>46</sup> , niacina <sup>46,72</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , zinco <sup>45,73,74</sup>
Convulsões	Cálcio <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45,53</sup> , manganês <sup>45</sup> , piridoxina <sup>43,45,53</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup> , zinco <sup>45,73,74</sup>	Selênio <sup>53</sup> , sódio <sup>45</sup>
Danos neurológicos	Molibdênio <sup>46</sup>	Manganês <sup>46</sup> , vitamina E <sup>53</sup>

Danos neurológicos	Molibdênio <sup>46</sup>	Manganês <sup>46</sup> , vitamina E <sup>53</sup>
Delírio	-	Cálcio <sup>46</sup>
Demência	Niacina <sup>43,45,71</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45,72</sup> , cálcio <sup>46</sup>	Cobre <sup>46</sup>
Depressão	Niacina <sup>45,53,71</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , cálcio <sup>46</sup> , zinco <sup>46,73,74</sup>	Magnésio <sup>46,53</sup>
Desequilíbrio/desorientação	Ácido linoleico <sup>45</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , manganês <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45,72</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup> , molibdênio <sup>46</sup>	Chumbo <sup>45</sup>
Desmaio	Ácido pantotênico <sup>45</sup>	-
Dificuldade de aprendizado	Ácido linoleico <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Diminuição da concentração	Fósforo <sup>45</sup> , zinco <sup>45,73,74</sup>	Chumbo <sup>45</sup>
Diminuição da memória	Ácido fólico <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45,71</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup> , zinco <sup>45,73,74</sup>	Alumínio <sup>45</sup> , chumbo <sup>45</sup> , manganês <sup>45</sup>
Dor de cabeça	Ácido fólico <sup>45</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , PABA <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , molibdênio <sup>45</sup> , niacina <sup>45,71</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45,72</sup> , piridoxina <sup>53</sup>	Vitamina A <sup>45,46,48</sup> , chumbo <sup>45</sup> , cobre <sup>45</sup> , vitamina A <sup>43,45</sup>
Encefalopatia	Niacina <sup>46,72</sup> , cálcio <sup>46</sup>	-
Entorpecimento mental/insensibilidade	Fósforo <sup>45,46</sup> , zinco <sup>45,73,74</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>46,72</sup>	-
Euforia	Carotenoides <sup>45</sup>	Vanádio <sup>45</sup>
Insônia	Ácido fólico <sup>45</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , biotina <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45,71</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup> , vitamina A <sup>45</sup> , vitamina D <sup>45</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , manganês <sup>45</sup>
Irritabilidade	Ácido pantotênico <sup>45</sup> , PABA <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45,53,71</sup> , piridoxina <sup>43,45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45,72</sup> , vitamina C <sup>43,45</sup> , vitamina D <sup>43</sup> , zinco <sup>45,73,74</sup> , biotina <sup>46</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , cobre <sup>45</sup> , sódio <sup>45</sup> , selênio <sup>45,53</sup> , vanádio <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45,46</sup>
Letargia	Ácido fólico <sup>45</sup> , biotina <sup>45,46</sup> , enxofre <sup>45</sup> , molibdênio <sup>45,46</sup> , potássio <sup>45</sup> , zinco <sup>45,53,73,74</sup>	Sódio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , selênio <sup>45</sup> , vitamina K <sup>46</sup> , cálcio <sup>46</sup> , zinco <sup>46,73,74</sup> , vitamina A <sup>46</sup> , vitamina D <sup>46</sup>



Nervosismo	Ácido pantotênico <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45,71</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup> , vitamina D <sup>45</sup>	Cobre <sup>45</sup>
Neuropatia periférica	Vitamina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45,53,72</sup> , ácido fólico <sup>46,53</sup> , cromo <sup>46,53</sup>	Piridoxina <sup>43</sup>
Neuropatia sensorial	-	Piridoxina <sup>53</sup>
Parestesia	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>46</sup> , ácido graxo ômega-3 <sup>46</sup> , cálcio <sup>46</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>43</sup> , fósforo <sup>46</sup>	-
Pseudotumor no cérebro	-	Vitamina A <sup>53</sup>
Psicose	Cálcio <sup>46</sup>	Cálcio <sup>46</sup>
Retardo do crescimento fetal	Iodo <sup>46</sup>	-
Retardo mental	-	Vitamina D <sup>46</sup>
Sonolência	Iodo <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,72</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , ferro <sup>46</sup> , vitamina A <sup>43,46</sup> , vitamina D <sup>46</sup>
Sonolência, letargia, vômitos	-	Vitamina A <sup>46,48</sup> , vitamina D <sup>45</sup>
Vertigem	Ferro <sup>46</sup> , fósforo <sup>45</sup> , niacina <sup>45,48</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45,50,51,72</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45,72</sup>	Selênio <sup>53</sup>
Alterações de comportamento	Ferro <sup>43,56</sup>	-
Alterações neurológicas	Zinco <sup>43,45,56,73,74</sup> , cobre <sup>43</sup> , ferro <sup>43,56</sup>	-
Vontade exagerada de comer doces	Cromo <sup>45</sup>	-
<b>Sistema neuromotor</b>		
Ataxia	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>43,46</sup> , fósforo <sup>46</sup> , ácido fólico <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup>	Zinco <sup>45,74</sup>
Cãibra	Piridoxina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , ferro <sup>46,56</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , cálcio <sup>46</sup> , magnésio <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , sódio <sup>45</sup>
Contrações musculares persistentes e contínuas	Cálcio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup>	-
Crescimento retardado	Ácido graxo ômega-6 <sup>46</sup> , zinco <sup>46,56</sup>	-

Deficiência da contratilidade muscular	Fósforo <sup>53</sup>	-
Dificuldade de andar	Ácido graxo ômega-3 <sup>45</sup>	-
Dificuldade em fazer movimentos delicados	Magnésio <sup>45</sup>	Manganês <sup>45</sup>
Diminuição da sensibilidade nos pés ou tornozelos	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	Piridoxina <sup>45</sup> , selênio <sup>45</sup>
Disartria	-	Cobre <sup>46</sup>
Dores nas pernas	Ácido fólico <sup>45</sup> , ácido graxo ômega-3 <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	Cádmio <sup>45</sup>
Espasmo muscular	Cálcio <sup>46</sup> , magnésio <sup>46</sup>	Vitamina K <sup>46</sup>
Espasmo carpopedal (tetania)	Potássio <sup>45</sup> , cálcio <sup>45</sup>	-
Fadiga/cansaço	Ácido fólico <sup>45</sup> , ácido linoleico <sup>45</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , PABA <sup>45</sup> , biotina <sup>45</sup> , cobre <sup>45</sup> , cromo <sup>45</sup> , enxofre <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , iodo <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45,50,51</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , zinco <sup>45,56</sup>	Cádmio <sup>45</sup> , chumbo <sup>45</sup> , selênio <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45,48</sup>
Fasciculação	Magnésio <sup>56,75</sup>	-
Formigamento/adormecimento	Ácido linoleico <sup>45</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , ácido graxo ômega-3 <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>45,51</sup> , cálcio <sup>45</sup>	-
Fraqueza ao fechar as mãos	Piridoxina <sup>45</sup>	-
Fraqueza muscular	Ácido fólico <sup>45</sup> , ácido pantotênico <sup>45</sup> , ácido graxo ômega-3 <sup>45</sup> , biotina <sup>45</sup> , cobre <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , selênio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>43,45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,45</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , ferro <sup>46,56</sup> , vitamina E <sup>53</sup> , vitamina D <sup>46,53</sup>	Alumínio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45</sup> , cálcio <sup>46</sup> , vitamina D <sup>46</sup>
Hemorragia profunda nos músculos e nas juntas	Vitamina C <sup>46</sup>	-
Hipotonia	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>43,46</sup> , biotina <sup>46</sup> , vitamina D <sup>43</sup> , cobre <sup>46</sup>	Vitamina D <sup>45</sup> , vitamina K <sup>45</sup>
Irritabilidade neuromuscular	Cálcio <sup>46</sup>	-

Latejamento em dedos, lábios e língua	Cálcio <sup>46</sup>	-
Mialgia	Biotina <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , niacina <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup> , cálcio <sup>46</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , selênio <sup>46</sup>	Cádmio <sup>45</sup> , chumbo <sup>45</sup> , manganês <sup>45</sup>
Miopatia	-	Cálcio <sup>46</sup>
Movimento involuntário da musculatura	Magnésio <sup>45</sup>	-
Movimentos trêmulos	Niacina <sup>45</sup> , fósforo <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup>	Cobre <sup>45</sup> , manganês <sup>45</sup> , sódio <sup>45</sup>
Opistótono	-	Vitamina K <sup>46</sup>
Paralisia ou formigamento do braço ao acordar pela manhã	Piridoxina <sup>45</sup>	Selênio <sup>53</sup>
Perda dos reflexos tendinosos, dormência, paralisia das extremidades	Niacina <sup>46</sup>	Magnésio <sup>53</sup>
Queimação na planta dos pés	Ácido pantotênico <sup>45</sup> , riboflavina <sup>45,50</sup>	-
Rabdomiólise	Fósforo <sup>46</sup>	-
Redução da performance intelectual e capacidade de trabalhar	Ferro <sup>53,56</sup>	-
Redução do reflexo de chupar	-	Vitamina K <sup>46</sup>
Retardo psicomotor	Cobre <sup>46</sup>	-
Sensação de choque elétrico	Piridoxina <sup>46</sup>	-
Sensibilidade ao toque	Selênio <sup>45</sup>	-
Tetania	Cálcio <sup>43</sup>	Cálcio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup>
Alterações musculares	Selênio <sup>43</sup> , potássio <sup>43</sup>	-
Perda da sensibilidade vibratória	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,76</sup>	-
Incoordenação motora	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>44,76</sup>	-
Tremores	Magnésio <sup>53</sup>	-
<b>Articulações, tecidos ósseo e cartilaginoso</b>		
Alargamento da junção costochondral	Vitamina C <sup>46</sup>	-

Alargamento da junção costondral	Vitamina C <sup>46</sup>	-
Fontanela alargada com deformação craniana	Vitamina D <sup>43,77</sup>	-
Alterações ósseas	Cálcio <sup>43,54,77</sup> , vitamina C <sup>74</sup> , cobre <sup>43</sup> , vitamina D <sup>43,54,77</sup>	-
Anormalidades do desenvolvimento do esqueleto	Fósforo <sup>53</sup> , vitamina C <sup>43,53</sup>	-
Artropatia	-	Ferro <sup>46</sup>
Cefalo-hematoma	Vitamina K <sup>46</sup>	-
Craniotabes	Vitamina D <sup>43,46</sup>	-
Dor no peito	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Dor nos ossos	Vitamina C <sup>45</sup> , vitamina D <sup>45,46,53,54</sup>	Chumbo <sup>45</sup> , vitamina A <sup>43,45,48,53</sup>
Dores nas articulações	Ácido linoleico <sup>45</sup> , cobre <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , vitamina C <sup>45</sup>	Cádmio <sup>45</sup> , chumbo <sup>45</sup> , ferro <sup>45</sup> , vitamina A <sup>45,48</sup>
Fraturas de costela, inchaço de epífises, pernas tortas	Vitamina D <sup>45,53</sup>	-
Hemorragia intracranial infantil	Vitamina C <sup>46</sup>	-
Ossos frágeis com hemorragia subperiosteal em crianças	Vitamina C <sup>45,53</sup>	-
Osteomalacia	Vitamina D <sup>46,53,54,77</sup>	-
Osteoporose	Cálcio <sup>46,53,54,77</sup>	-
Raquitismo em crianças	Vitamina D <sup>2,5,15,37</sup> , fósforo <sup>5,37</sup> , cálcio <sup>5,13,15,33</sup>	-
Rosário costal	Vitamina C <sup>12</sup> , vitamina D <sup>5,12</sup>	-
<b>Sistema endócrino</b>		
Atraso na maturação das características secundárias sexuais	Zinco <sup>53</sup>	-
Bócio por iodeto	-	Iodo <sup>46</sup>
Cretinismo	Iodo <sup>46,81</sup>	-
Doença autoimune da tireoide	-	Iodo <sup>53,81</sup>

Hipertrofia de parótidas	Proteína <sup>45</sup>	-
Irregularidades menstruais	Ferro <sup>46</sup>	-
Tensão pré-menstrual	Ácido linoleico <sup>45</sup> , piridoxina <sup>45</sup> , magnésio <sup>53,82</sup>	-
<b><i>Extremidades</i></b>		
Dificuldade em abrir e fechar as mãos pela manhã ao acordar	Fósforo <sup>45</sup>	-
Inchaço em joelho, tornozelo e pulso	Vitamina C <sup>46</sup> , cobre <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Os dedos das mãos incham e perdem a mobilidade	Piridoxina <sup>45</sup>	-
Formigamento das extremidades	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>50,51</sup>	-
Pés e mãos frios	Magnésio <sup>53</sup>	-
<b><i>Anemias</i></b>		
Anemia perniciosa	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>46,83,84</sup>	-
Anemia megaloblástica	Ácido fólico <sup>43,46,84</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>43,46,83,84,85</sup>	-
Anemia microcítica hipocrômica	Vitamina C <sup>46,84</sup> , cobre <sup>43</sup> , ferro, piridoxina <sup>43,53</sup>	-
Anemia hipocrômica	Cobre <sup>43,46,53</sup>	-
Anemia por deficiência de ferro	Ferro <sup>46</sup>	-
Anemia macrocítica	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>83–85</sup>	-
Anemia hemolítica	Vitamina E <sup>43,46,86</sup>	Cobre <sup>53</sup>
<b><i>Outros</i></b>		
Abdome dolorido	vitamina A <sup>45</sup>	Ferro <sup>46</sup>
Atrofia testicular	-	Ferro <sup>46</sup>
Cardiomegalia e hepatomegalia	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>42,46,79</sup>	-
Choque anafilático	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>46</sup>	-

Choque anafilático	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>46</sup>	-
Cicatrização deficiente, úlceras de decúbito	Proteína <sup>43,45</sup> , vitamina C <sup>45</sup> , zinco <sup>43,45</sup>	-
Cirrose	-	Cobre <sup>46</sup>
Crescimento retardado	Zinco <sup>43,53,73</sup> , proteína <sup>43</sup> , ferro <sup>43</sup> , cobre <sup>43</sup> , vitamina D <sup>43,78</sup> , iodo <sup>53</sup>	-
Criança que demora para engatinhar, sentar-se e andar	Vitamina D <sup>46,78</sup>	-
Dificuldade para sentar e levantar	Vitamina D <sup>46,78</sup>	-
Dores generalizadas	Riboflavina <sup>45,50,51</sup>	-
Edema	Proteína <sup>43,45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45,46,53</sup> , vitamina E <sup>43</sup> , vitamina C <sup>43</sup> , ferro <sup>46</sup>	-
Febre que vai e volta, de origem desconhecida	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Hepatomegalia	Proteína <sup>43,46</sup>	Vitamina A <sup>45,46,48,79</sup> , ferro <sup>46</sup>
Hepatomegalia e esplenomegalia	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>46</sup> , cobre <sup>46</sup> , zinco <sup>46</sup>	Vitamina A <sup>46,48,79</sup>
Infertilidade	Vitamina A <sup>46</sup>	-
Inflamação hepática	-	Vitamina A <sup>48,53,79</sup>
Intolerância ao álcool	-	Zinco <sup>45</sup>
Lesões pustulentas	Zinco <sup>46</sup>	-
Malasia	Fósforo <sup>46</sup>	-
Meteorismo	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>46</sup>	-
Mixedema	Iodo <sup>46</sup>	Iodo <sup>46</sup> , cobalto <sup>46</sup>
Mudança rápida de peso	Biotina <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>46,50</sup> , cromo <sup>46</sup> , manganês <sup>46</sup>	Sódio <sup>45</sup>
Muita sede	Ácido linoleico <sup>45</sup> , potássio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>46</sup>	Sódio <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup>
Muita sensibilidade ao álcool	Ácido linoleico <sup>45</sup>	-
Muita sensibilidade ao calor	-	Magnésio <sup>45</sup>

Necrose hepática	-	Cobre <sup>53</sup>
Perda da libido	Ferro <sup>46</sup>	Ferro <sup>46</sup>
Pirexia	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>46</sup>	-
Retenção de água	Biotina <sup>45</sup> , magnésio <sup>45</sup> , vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	Sódio <sup>45</sup>
Sangramento das vísceras e do cérebro	Vitamina C <sup>46</sup>	-
Septicemia	-	Vitamina E <sup>46</sup>
Suscetibilidade a infecções	Ferro <sup>46,53</sup>	-
Suores na cabeça	Vitamina D <sup>43,45</sup>	-
Suores noturnos	Vitamina B <sub>1</sub> <sup>45</sup>	-
Emaciação	Proteína <sup>43</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>53</sup>	-
Parageusia	Zinco <sup>46</sup> , cobre <sup>46</sup> , ferro <sup>46</sup> , proteína <sup>46</sup>	-
Debilidade física	Ferro <sup>46</sup>	-
Parestesia	Ferro <sup>80</sup> , vitamina B <sub>12</sub> <sup>49</sup>	-
Edema de membros	Ferro <sup>46</sup>	-
Debilidade	Vitamina B <sub>12</sub> <sup>44</sup>	-
Inflamação das membranas mucosas	Niacina <sup>46</sup>	-
Humor alterado	Vitamina D <sup>43</sup>	-
Dor ao mínimo contato	Vitamina D <sup>43</sup>	-
Hipoacusia	Zinco <sup>43</sup>	-
Prejuízo do olfato	Zinco <sup>43</sup>	-
Hemossiderose	-	Zinco <sup>43</sup>
Osteoporose	Cobre <sup>43</sup>	-
Prejuízo no desenvolvimento e crescimento na fase pré e pós-natal	Zinco <sup>43,73,74</sup>	-
Tinido	Ferro <sup>46</sup>	-

Tinido	Ferro <sup>46</sup>	-
--------	---------------------	---

PABA = ácido para-aminobenzoico

Nesse sentido, alguns nutrientes se destacam na modulação do sistema imune dos esportistas: ácidos graxos ômega-3, glutamina, zinco e alguns fitoterápicos (*Curcuma longa*, capsaicina das pimentas e pimentões, *Equinacea purpurea* e picnogenol)<sup>87-91</sup>.

### Estresse oxidativo e metabolismo energético

Devido ao aumento no consumo de oxigênio, o exercício aeróbico ocasiona um aumento na produção de radicais livres, que pode levar à destruição de macromoléculas celulares como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, provocando fadiga muscular e lesões musculares, potencializando o estresse oxidativo, diminuindo a *performance* física e podendo até mesmo levar ao *overtraining*<sup>92</sup>.

Assim, o equilíbrio oxidativo, por meio de uma nutrição antioxidante, torna-se essencial para contrabalancear os efeitos da produção excessiva de radicais livres e evitar desequilíbrios orgânicos que possam comprometer a *performance*, como as frequentes lesões musculares de repetição tendinites, bursites, entre outros. Na Figura 1.4 estão os fatores que influenciam o equilíbrio oxidativo<sup>93-94</sup>.

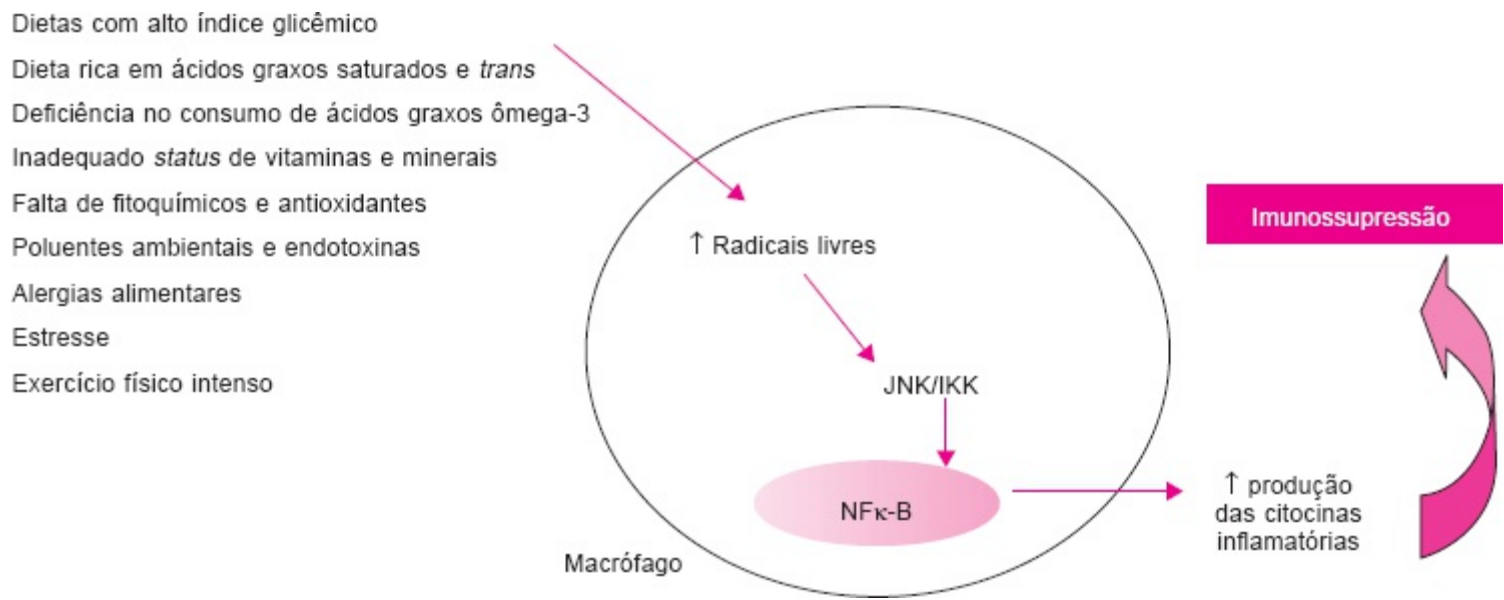
Nosso primeiro sistema de defesa antioxidante é realizado pelas enzimas antioxidantes dependentes de inúmeros micronutrientes como selênio, cobre, manganês, zinco, vitamina E, vitamina B<sub>2</sub> e vitamina C. Assim, a deficiência no consumo desses nutrientes provocará consequências funcionais que comprometem o equilíbrio oxidativo do paciente<sup>95,96</sup>.

Assim, o consumo de dieta rica em alimentos funcionais antioxidantes previne o estresse oxidativo excessivo, diminuindo o risco de lesões associadas ao exercício. Contudo, deve ser dada atenção para o uso de suplementos antioxidantes, visto que ainda não há um consenso a respeito da relação entre os efeitos destas substâncias e o estresse oxidativo e a melhora do desempenho físico em atletas. Estudo de Baily *et al.*<sup>97</sup>, por exemplo, mostrou que a suplementação com vitamina C e vitamina E não reduziu os marcadores de estresse oxidativo ou a inflamação e nem favoreceu a recuperação da função muscular após dano do músculo induzido pela prática de atividade física. Teixeira *et al.*<sup>96</sup> também mostraram que a suplementação de antioxidantes não oferece proteção contra a peroxidação lipídica e a inflamação.

### Alterações gastrintestinais

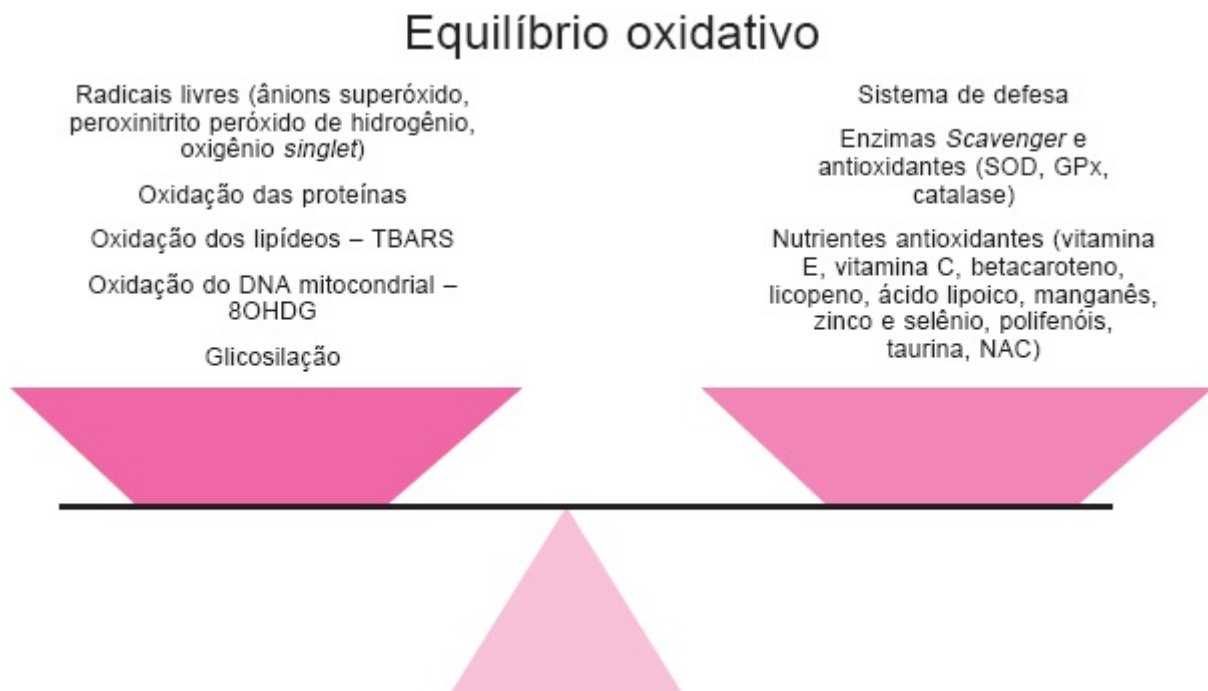
Trabalhos têm demonstrado que a interação entre gene, ambiente, estilo de vida e alimentação tem impacto importante no perfil da microbiota intestinal do ser humano, que pode ser um dos responsáveis pelo desenvolvimento ou não de doenças<sup>19</sup>.





**Figura 1.3** Interação entre antecedentes, inflamação e imunossupressão. NFκ-B = fator nuclear κ-B.

O intestino apresenta um complexo sistema imune associado à mucosa, o que permite tolerar a chegada de uma grande quantidade de antígenos dietéticos e dos microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal, sendo capaz de reconhecer e rejeitar microrganismos enteropatogênicos que possam desafiar a defesa imunológica<sup>20</sup>. Esta, por sua vez, é desempenhada também pela microbiota e pela barreira mucosa. No entanto, a agressão repetida à barreira intestinal pelos imunocomplexos gerados de uma hipersensibilidade alimentar provoca um aumento da permeabilidade intestinal que permite que macromoléculas (proteínas não digeridas) e imunocomplexos transitem livremente pela circulação, ocasionando diversos sintomas de distúrbios orgânicos<sup>21,98</sup>.



**Figura 1.4** Fatores que influenciam o equilíbrio oxidativo. 8OHdG = 8-hidroxideoxiguanosina; GPx = glutathiona peroxidase; NAC = N-acetilcisteína; SOD = superóxido dismutase; TBARS = substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Uma má alimentação leva ao declínio da função digestória, que pode ser ocasionado por um supercrescimento de fungos e bactérias, levando ao quadro de disbiose intestinal e produção de endotoxinas que aumentam a permeabilidade do intestino e a formação de imunocomplexos que comprometem a função imune intestinal, como, por exemplo, a produção de hormônios de saciedade nesse órgão<sup>19,99</sup>.

Além das alergias alimentares, outros fatores, comumente encontrados entre esportistas, estão associados ao aumento da permeabilidade intestinal, como<sup>100–102</sup>:

- Carência de fibras dietéticas: a diminuição do peristaltismo altera a microbiota, provocando alteração da permeabilidade
- Carência de frutas e vegetais: resulta em menor consumo de fibras, oligossacarídeos prebióticos, fitoquímicos e vitaminas e minerais
- Carência de alimentos integrais: leva à diminuição do consumo de fibras, amido resistente e ácidos graxos de cadeia curta, cuja função é nutrir os enterócitos
- Excesso no consumo de carboidratos de alto índice glicêmico, como, por exemplo, a maltodextrina, proveniente dos suplementos esportivos: dá suporte ao crescimento de leveduras e à inibição da atividade fagocitária
- Dieta hiperlipídica: altera a microbiota intestinal e aumenta as bactérias aeróbias (são < 1%)
- Deficiência de zinco: provoca diminuição da acidez gástrica, resultando em hipocloridria e diminuição das enzimas pancreáticas e da imunidade
- Microdesnutrição (vitaminas e minerais): provoca o aumento da permeabilidade e o declínio da função imune
- Mastigação insuficiente: gera a produção de alimentos mal digeridos no intestino, formando macromoléculas que agredem a mucosa, aumentando a hiperpermeabilidade, a alergenidade e a autoimunidade
- Consumo de líquidos junto com as refeições: dilui sucos digestórios, aumentando o pH estomacal e gerando alimentos mal digeridos no intestino, formadores de macro-moléculas que agredem a mucosa
- Utilização de medicamentos: anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticosteroides (muito comum em atletas: automedicação) aumentam a permeabilidade por facilitarem a absorção dos alergênicos alimentares
- Exercício intenso: aumenta a permeabilidade, diminuindo o fluxo sanguíneo para o intestino e ocasionando sintomas gastrintestinais como diarreia e náuseas.

É comum encontrarmos esses sintomas gastrintestinais em esportistas. Quando melhoramos a microbiota deles, a melhora na *performance* e nos objetivos traçados é facilitada<sup>20,103–106</sup>. Nesse sentido, um intestino saudável e íntegro exerce fundamental importância na regulação do equilíbrio orgânico para garantia da *performance* atlética e estética. Os principais nutrientes reparadores da mucosa intestinal são:

- Glutamina: é o combustível respiratório para linfócitos, hepatócitos e células da mucosa intestinal que a usam para manter a integridade da mucosa intestinal. Estudos demonstram uma

incidência maior de infecções em maratonistas que possuem deficiência de glutamina<sup>107–112</sup>

- Probióticos: alguns trabalhos já relacionam o consumo de algumas bactérias probióticas à redução de infecções do trato respiratório superior e desconfortos gastrintestinais em maratonistas<sup>113–115</sup>. Também demonstram aumentar a capacidade imunológica do intestino<sup>116</sup>
- Prebióticos: nutrem as bactérias probióticas presentes no trato gastrintestinal do indivíduo, propiciando seu crescimento e, assim, a antagonização do desenvolvimento dos patógenos<sup>101</sup>.

### Problemas de destoxificação

A exposição tóxica por atletas e praticantes de atividade física é algo extremamente comum se considerarmos o local de treinamento dos atletas e o uso de alguns alimentos e suplementos esportivos.

É comum observarmos a prática do exercício em ambientes com alta concentração de poluentes provindos da exaustão veicular, da atividade industrial, das queimadas, da pulverização de pesticidas, entre outros. Estudos já demonstraram que a exposição a esses poluentes do ar tem relação direta com lesão e inflamação pulmonares. Esses poluentes potencializam o estresse oxidativo ativando genes inflamatórios, causando a infiltração de células imunes e dano na estrutura epitelial<sup>117,118</sup>.

Um estudo realizado no Parque do Ibirapuera, em São Paulo, local onde podemos encontrar muitos atletas e praticantes de atividade física, demonstrou que o parque tem um elevado potencial mutagênico por apresentar altas concentrações de óxido nítrico e dióxido de nitrogênio provindos da exaustão de motores de veículos e indústrias<sup>83</sup>.

Devemos considerar ainda que muitos dos alimentos destinados aos praticantes de atividade física possuem uma alta concentração de aditivos alimentares como corantes, flavorizantes, aromatizantes, acidulantes e edulcorantes. A exposição excessiva a esses aditivos demonstra aumentar o risco de asma e urticária e apresenta efeitos hepatotóxicos<sup>119</sup>. Para se ter uma ideia, um atleta de *endurance* consome de 4 a 6 *ℓ* de bebidas esportivas por dia, aumentando potencialmente o consumo desses aditivos artificiais<sup>120,121</sup>.

Além disso, esse paciente pode ter sua exposição às toxinas aumentada se considerarmos o tipo de embalagem em que os suplementos alimentares são vendidos ou utilizados:

- Embalagens de alumínio<sup>122–125</sup>: utilizadas, por exemplo, em barras energéticas e nos géis de carboidratos; esse metal é potencialmente hepatotóxico e tem efeitos nos sistemas reprodutivo e nervoso
- Ftalatos presentes em potes e garrafas plásticas<sup>98,122,126,127</sup>: são substâncias xenoestrogênicas e têm potencial carcinogênico, sendo rins e testículos os principais órgãos atingidos por sua toxicidade. As rotas primárias de exposição humana são inalação, ingestão e contato dérmico. Assim, podemos considerar que a exposição a esse xenoestrogênio pode comprometer outro ponto da Teia de Interconexões Metabólicas que é a produção hormonal, especificamente dos hormônios sexuais, como a testosterona, sabidamente importante para a *performance* muscular.

Fica claro que a exposição tóxica de atletas e praticantes de atividade física pode comprometer a *performance* física. Sendo assim, devemos oferecer continuamente suporte nutricional ao seu sistema de destoxificação.

Destoxificação é qualquer processo biológico que busque a eliminação de substâncias tóxicas ou biologicamente ativas dos fluidos corporais, pela interação com o meio solvente. Os tipos de meio incluem absorventes, adsorventes, substâncias de troca iônica e agentes complexantes. Tem como objetivo transformar toxinas não polares e lipossolúveis em substâncias polares e hidrossolúveis para serem excretadas na urina e na bile. Ocorre em todas as células, mas principalmente em fígado, intestino, pulmões, epitélio nasal, rim, cérebro, células imunológicas, adrenais e placenta<sup>122,128-130</sup>.

No fígado, ocorre um processo em duas fases:

- Fase I: tem objetivo de introduzir um novo grupo funcional para modificar o grupo existente, além de fazer a exposição do receptor para a conjugação da fase II. Podem ocorrer reações do tipo oxidação ou hidroxilação por oxidorredutases e por componentes do citocromo P450. Outros sistemas de fase I: flavina, mono-oxigenases, xantina oxigenase, xantina desidrogenase, quinona redutase. O citocromo P450 é o sistema mais importante de destoxificação, sendo composto de mais de 30 famílias de heme proteínas, cada qual responsável por expressão de genes diferentes. Cada isoenzima também é capaz de lidar com substâncias químicas específicas<sup>122,129,130</sup>.
- Fase II: tem objetivo de transformar as toxinas ativadas (metabólitos reativos) formadas na fase I em moléculas hidrossolúveis. Realizada principalmente pelas enzimas transferases, que fazem conjugação com grupos químicos específicos. Por exemplo, as sulfotransferases são as enzimas responsáveis por transferir a molécula de sulfato para ser conjugada com os intermediários reativos da fase I<sup>122,128-130</sup>.

Para que essas fases ocorram são necessários alguns nutrientes, pois o processo de destoxificação é composto de cascatas de reações<sup>122,123,128-130</sup>:

- Nutrientes para a fase I: tiamina (B<sub>1</sub>), riboflavina (B<sub>2</sub>), niacina (B<sub>3</sub>), ácido pantotênico (B<sub>5</sub>), piridoxina (B<sub>6</sub>), ácido fólico (B<sub>9</sub>), cianocobalamina (B<sub>12</sub>), biotina, aminoácidos de cadeia ramificada, glutatona (GSH), N-acetilcisteína (NAC), fosfolipídios, carotenoides, ácido ascórbico (C), vitamina E, coenzima Q10 (Co-Q10), ácido lipoico, selênio, zinco, cobre e manganês, enxofre (S), bioflavonoides, silimarina e antocianidinas
- Nutrientes para a fase II: glicina, L-serina, L-arginina, glutatona, L-cisteína, NAC, L-glutamina, L-glicina, L-aurina, L-metionina, S-adenosilmetionina (S-AdoMet), colina, sulfato de potássio, metilsulfonilmetano (MSM), selênio, molibdênio, magnésio, fósforo, pantotenato de cálcio, niacinamida, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, cobalamina, ácidos fólico e ascórbico, silimarina, catequinas, *Aloe vera*, própolis.

A Figura 1.5 apresenta um esquema do processo de destoxificação hepática e os nutrientes envolvidos.

Entre os alimentos potencialmente destoxificantes temos as brássicas (couve-flor, couve-de-bruxelas, brócolis, rúcula, couve, repolho etc.), chá-verde, alho, *Aloe vera*, brotos, alecrim, frutas e hortaliças etc.<sup>131-140</sup>.



Em atletas, a destoxificação hepática visa favorecer a eliminação de toxinas endógenas e exógenas e atender às necessidades nutricionais relacionadas a todas as fases do treinamento.

Interação corpo-mente

O aspecto psicológico é uma área em extenso estudo no esporte e é um dos pontos fundamentais da Teia de Interconexões Metabólicas da Nutrição Funcional. É uma área que visa promover a saúde, a comunicação, as relações interpessoais, a liderança e a melhora do desempenho esportivo. Em relação à melhora do desempenho, os aspectos trabalhados são: planejamento, propriocepção e concentração<sup>1</sup>.

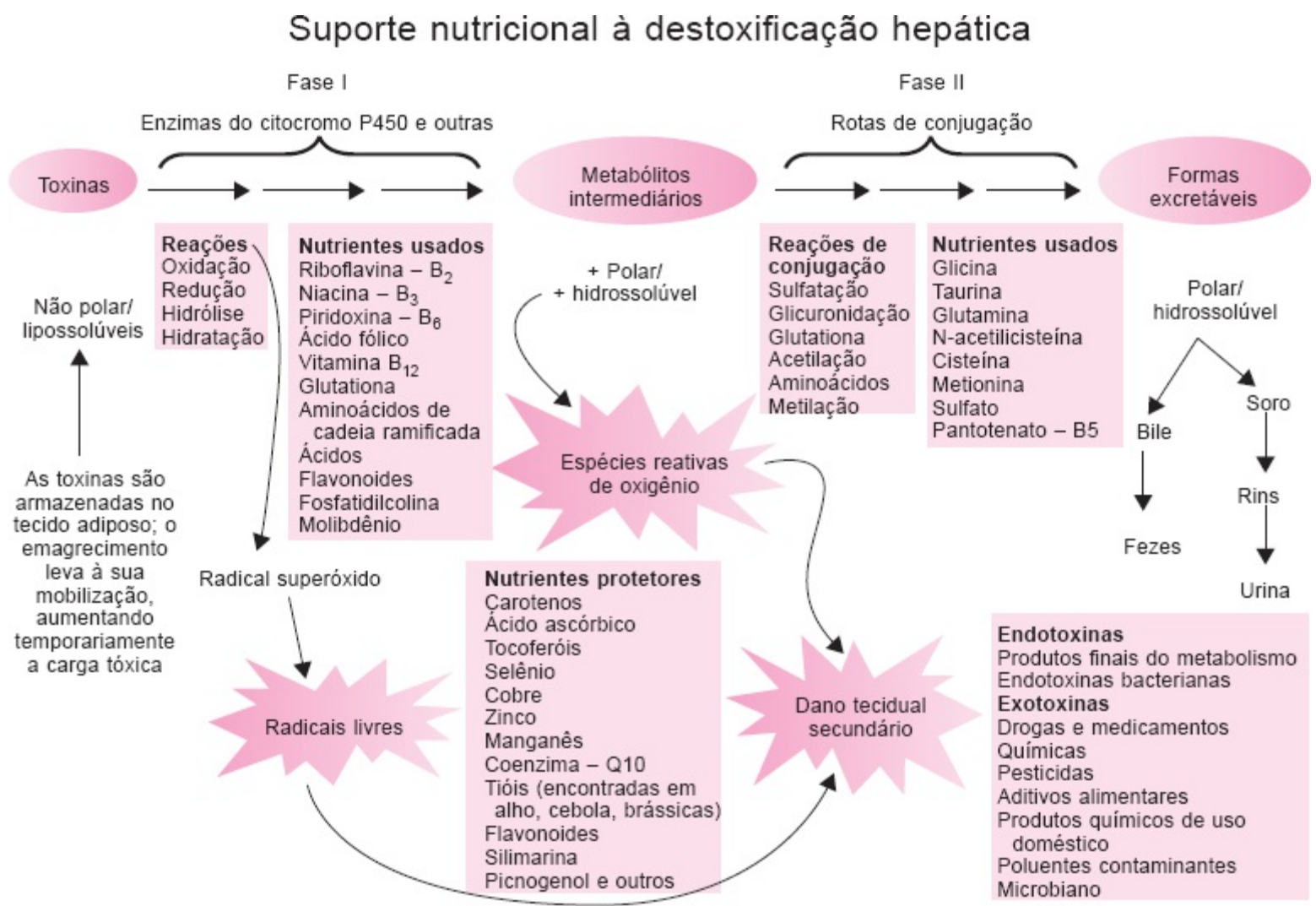


Figura 1.5 Esquema do processo de destoxificação hepática<sup>17</sup>.

Um dos suportes principais também é o emocional, proporcionando condições para lidar com as cobranças, as expectativas, a competitividade, as derrotas e as vitórias e as consequências socioeconômicas que isto pode trazer para a vida do atleta e do treinador<sup>141–143</sup>.

É importante salientar que uma mente sã em conjunto com um organismo em equilíbrio são fundamentais para a melhora da *performance* do esportista. Sabemos, por exemplo, que o estresse emocional tem impacto direto em nosso sistema antioxidante, fazendo o organismo desviar os nutrientes para dar conta do estresse emocional. Deixando o estresse celular carente, o que pode comprometer a *performance*<sup>144,145</sup>.

Outro ponto da teia que será diretamente influenciado pelo estresse emocional é a absorção e a integridade da permeabilidade intestinal, visto que o estresse aumenta a formação de cortisol, que

atua diretamente no intestino, propiciando a alteração da microbiota intestinal. Essa alteração levará à diminuição de neurotransmissores como a serotonina, piorando o estado de humor desse indivíduo que já se encontra totalmente alterado. O nutricionista esportivo funcional deverá agir de forma intensa para a correção imediata desse estado de disbiose, com a finalidade de restabelecer integralmente a saúde desse indivíduo<sup>146</sup>.

## ► Considerações finais

Conhecendo os antecedentes, gatilhos e mediadores dos sintomas apresentados pelo praticante de atividade física, o tratamento por meio dos princípios básicos da Nutrição Funcional (individualidade bioquímica, tratamento centrado no paciente, equilíbrio nutricional e biodisponibilidade de nutrientes, saúde como Vitalidade Positiva – equilíbrio físico, mental e emocional – e conhecimento das interconexões em teia de fatores fisiológicos) será mais efetivo no restabelecimento orgânico do paciente e, conseqüentemente, na melhora de sua *performance* física.

Importante pontuar que um fenômeno ou uma substância pode agir como antecedente, gatilho ou mediador dependendo dos sintomas relacionados em cada sistema da teia e dependendo da história individual de cada paciente.

Por isso, este livro trará informações importantes sobre a Nutrição Esportiva, detalhando cada ponto da teia das interconexões metabólicas e seus efeitos na *performance*. Assim, os leitores poderão vislumbrar a complexidade dessa nova especialidade da Nutrição, que está encantando os nutricionistas e outros profissionais da área da saúde, pois os resultados da aplicação dos seus princípios demonstram que ela efetivamente está contribuindo para a melhor qualidade de vida das pessoas.

## ► Referências bibliográficas

1. Paschoal V, Naves A, da Fonseca ABBL. Nutrição clínica funcional: dos princípios à prática clínica. 1. ed. revisada. São Paulo: VP Editora; 2008.
2. Mackinnon LT. Chronic exercise training effects on immune function. Med Sci Sports Exerc. 2000;32(7):S369-S376.
3. Johnson RL, Williams SM, Spruill JJ. Genomics, nutrition, obesity, and diabetes. J Nurs Scholar. 2006;38(1):11-18.
4. Thomson EM, Kumarathasan P, Calderón-Garcidueñas L et al. Air pollution alters brain and pituitary endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase gene expression. Env Res. 2007;105(2):224-33.
5. Van Leeuwen DM, Van Herwijnen MHM, Pedersen M et al. Genome-wide differential gene expression in children exposed to air pollution in the Czech Republic. Mut Res Fund Mol Mech Mutagen. 2006;600(1-2):12-22.
6. Kallio P, Kolehmainen M, Laarsonen D et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in person with the metabolic syndrome: the FUNGGENUT Study. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1417-27.
7. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. Nat Rev Gen. 2007;8:253-62.
8. Ferreira MA et al. Evaluation of potential mutagenic of contaminated atmosphere at Ibirapuera Park, São Paulo – SP, Brazil, using the Tradescantia stamen-hair assay. Environ Pollut. 2006;12:1-6.
9. Churg A et al. Air pollution particles activate NF-KappaB on contact with airway epithelial cell surfaces.

- Toxicol Appl Pharmacol. 2005;208(1):37-45.
10. Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutritional genomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. J Am Diet Assoc. 2006;106:403-13.
  11. Barbes S. Nutritional genomics, polyphenols, diets, and their impact on dietetics. J Am Diet Assoc. 2008;108(11):1888-95.
  12. Rankinen T et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: 2005 update. Med Sci Sport Exerc. 2006;38(11):1863-88.
  13. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. Nutr Res. 2010;68(2):87-98.
  14. German JB, Zivkovic AM, Dallas DC et al. Nutrigenomics and personalized diets: what will they mean for food? Food Sci Technol. 2011;2:97-123.
  15. Institute for Functional Medicine. Clinical nutrition: a functional approach. 2. ed. Washington: Gig Harbor; 2004.
  16. Rose MR, Long AD, Mueller LD et al. Evolutionary nutrigenomics. Biomed Life Sci. 2010;2:357-66.
  17. Sociedade Brasileira de Nutrição Funcional (SBNF). Questionário de rastreamento metabólico, interpretação do questionário de rastreamento metabólico, teia de interconexões metabólicas da Nutrição Funcional e destoxificação. São Paulo: SBNF; 2011.
  18. Cozzolino SMF, Michelazzo FB. Biodisponibilidade: conceitos, definições e aplicabilidade. In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 2. ed. São Paulo: Manole; 2007.
  19. Liska DJ, Lukaczer D. Gut restoration and chronic disease. JAMA. 2002;5:20-33.
  20. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F et al. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine”, held in Paris, June 14, 2002. Am J Clin Nutr. 2003;78:675-83.
  21. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:805-19.
  22. Casajua AM et al. Manual de alergia alimentaria para atención primaria. Buenos Aires: Masson; 1995.
  23. Faria GMP, Teixeira RM, Ferreira IBL. Avanços no diagnóstico e tratamento das alergias. Novos conceitos: hipersensibilidade coexistente, mediada por IgEs e IgGs, 1996. Disponível em: <http://www.proalergico.com.br>. Acesso em 17/05/2007.
  24. Motta Junior MCM. Alergias e doenças de hipersensibilidade. Disponível em: <http://ioh.medstudents.com.br/alergic.htm>. Acesso em 25/03/2005.
  25. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs’s classification: is it still valid? Toxicology. 2001;158:43-9.
  26. Dixon HS. Treatment of delayed food allergy based on specific immunoglobulin G RAST Testing. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;123(1):48-54.
  27. Kumawat MK, Jha AK. Food allergenicity and associated risk factors: an overview. J Drug Delivery Therapeutics. 2011;1(1):40-7.
  28. Hofmann MA, Schiekofer S, Kanitz M et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor-kappa B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 1998;21(8):1310-16.
  29. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y et al. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(30):11276-81.
  30. Denys A, Hichami A, Khan NA. n-3 PUFAs modulate T-cell activation via protein kinase C-alpha and -epsilon and the NF-kappaB signaling pathway. J Lipid Res. 2005;46(4):752-8.
  31. Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D et al. Vitamin D decreases NFkappaB activity by increasing IkappaBalpha levels. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(4):889-97.

32. Heck AL, Barroso CS, Callie ME et al. Gene-nutrition interaction in human performance and exercise response. *Nutrition*. 2004;20:598-602.
33. Hsu MF, Lu MC, Tsao LT et al. Mechanisms of the influence of magnolol on eicosanoid metabolism in neutrophils. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(5):831-40.
34. Luhm J, Langenkamp U, Hensel J et al. Beta-(1->3)-D-glucan modulates DNA binding of nuclear factors kappaB, AT and IL-6 leading to an anti-inflammatory shift of the IL-1beta/IL-1 receptor antagonist ratio. *BMC Immunol*. 2006;7(5).
35. Hou DX, Yanagita T, Uto T et al. Anthocyanidins inhibit cyclooxygenase-2 expression in LPS-evoked macrophages: structure-activity relationship and molecular mechanisms involved. *Biochem Pharmacol*. 2005;70(3):417-25.
36. Adhikari DP, Francis JA, Schutzki RE et al. Quantification and characterization of cyclo-oxygenase and lipid peroxidation inhibitory anthocyanins in fruits of *Amelanchier*. *Phytochem Anal*. 2005;16(3):175-80.
37. Kim GY, Kim JH, Ahn SC et al. Lycopene suppresses the lipopolysaccharide-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB. *Immunology*. 2004;113(2):203-11.
38. Hussain T, Gupta S, Adhami VM et al. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits COX-2 without affecting COX-1 expression in human prostate carcinoma cells. *Int J Cancer*. 2005;113(4):660-9.
39. Carratù B, Sanzini E. Biologically-active phytochemicals in vegetable food. *Ann Ist Super Sanita*. 2005;41(1):7-16.
40. Wang N, Hatcher DW, Tyler RT et al. Effect of cooking on the composition of beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and chickpeas (*Cicer arietinum* L.). *Food Res Int*. 2010;43(2).
41. Wang N, Hatcher DW, Toews R et al. Influence of cooking and dehulling on nutritional composition of several varieties of lentils (*Lens culinaris*). *LWT Food Sci Technol*. 2009;42(4):842-8.
42. Korkmazer N, Vurucu S, Demirkaya E et al. Serum and liver tissue biotinidase enzyme activity in rats which were administrated to valproic acid. *Brain Dev*. 2006;28(8):515-20.
43. Nóbrega FJ. Distúrbios da nutrição. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2007.
44. Greenwood DL, SENTRY JW. Murine experimental autoimmune gastritis models refractive to development of intrinsic factor autoantibodies, cobalamin deficiency and pernicious anemia. *Clin Immunol*. 2007;122(1):41-52.
45. Shils ME, Olson JA, Shike M et al. Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1999.
46. Shils ME, Olson JA, Shike M et al. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9. ed. São Paulo: Manole; 2003.
47. Batten ML, Imanishi Y, Tu DC. Pharmacological and rAAV gene therapy rescue of visual functions in a blind mouse model of Leber congenital amaurosis. *PLoS Med*. 2005;2(11):e333.
48. Penniston KL, Tanumihardjo AS. Vitamin A intake of captive *rhesus* monkeys exceeds national research council recommendations. *Am J Primatol*. 2006;68(11):1114-19.
49. Qaiyum M, Sandrasegaran K. Post-operative paraesthesia. *Br J Radiol*. 2000;73(871):791-2.
50. Bugiani M, Lamantea E, Invernizzi F. Effects of riboflavin in children with complex II deficiency. *Brain Dev*. 2006;28(9):576-81.
51. Cai Z, Finnie JW, Blumbergs PC. Avian riboflavin deficiency: an acquired tomaculous neuropathy. *Vet Pathol*. 2006;5:780-1.
52. Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. *Int J Dermatol*. 2004;43(1):1-5.
53. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2. ed. Nova York: Oxford University Press; 2005.



54. Taylor HC, Elbadawy EH. Renal tubular acidosis type 2 with Fanconi's syndrome, osteomalacia, osteoporosis, and secondary hyperaldosteronism in an adult consequent to vitamin D and calcium deficiency: effect of vitamin D and calcium citrate therapy. *Endocr Pract.* 2006;12(5):559-67.
55. Burastero SE, Paolucci C, Breda D et al. Chromium (VI)-induced immunotoxicity and intracellular accumulation in human primary dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(3):581-91.
56. Bhutta ZA. Iron and zinc deficiency in children in developing countries. *BMJ.* 2007;334(7585):104-5.
57. Birmingham CL, Wong-Crowe A, Hlynsky J. Reliability of the Accu-Sens Taste Kit(c) in patients with eating disorders. *Eat Weight Disord.* 2005;10(2):e45-8.
58. Ji B, Liu J, Liu M et al. Effect of cold blood cardioplegia enriched with potassium-magnesium aspartate during coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg.* 2006;47(6):671-5.
59. Zacharski LR, Chow BK, Howes PS et al. Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(6):603-10.
60. Efendieva MT, Batdieva VA, Rusenko NI. Magnesium-containing mineral waters in the treatment of patients with cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2006;6:31-4.
61. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(6):471-6.
62. Sontia B, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458(1):33-9.
63. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ et al. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1788-93.
64. Fredenburgh LE, Perrella MA, Mitsialis SA. The role of heme oxygenase-1 in pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;36(2):158-65.
65. Kennedy A, Kohn M, Lammi A et al. Iron status and haematological changes in adolescent female in patients with anorexia nervosa. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(8):430-2.
66. Winston AP, Jamieson CP, Madira W et al. Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2000;28(4):451-4.
67. Sakakibara R, Yamaguchi T, Uchiyama T et al. Calcium polycarbophil improves constipation in non-traumatic spinal cord disorders. *Clin Auton Res.* 2006;16(4):289-92.
68. Todd BA, Inman C, Sedgwick EM. Ionic permeability of the opossum sciatic nerve perineurium, examined using electrophysiological and electron microscopic techniques. *Brain Res.* 2000;867(1-2):223-31.
69. Handelman GJ. Vitamin C neglect in hemodialysis: sailing between Scylla and Charybdis. *Blood Purif.* 2007;25(1):58-61.
70. Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V et al. Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney Int.* 2006;70(10):1672.
71. Covault J, Pettinati H, Moak D et al. Association of a long-chain fatty acid-CoA ligase 4 gene polymorphism with depression and with enhanced niacin-induced dermal erythema. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;127(1):42-7.
72. Pitsavas S, Andreou C, Bascialla F et al. Pellagra encephalopathy following B-complex vitamin treatment without niacin. *Int J Psychiatry Med.* 2004;34(1):91-5.
73. Brown KH, Romaña DL, Arsenault JE. Comparison of the effects of zinc delivered in a fortified food or a liquid supplement on the growth, morbidity, and plasma zinc concentrations of young Peruvian children. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):538-47.
74. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):614S-620S.
75. Sakuraba S, Serita R, Kosugi S et al. Pretreatment with magnesium sulphate is associated with less

- succinylcholine-induced fasciculation and subsequent tracheal intubation-induced hemodynamic changes than precurarization with vecuronium during rapid sequence induction. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2006;57(3):253-7.
76. Chandra J, Jain V, Narayan S et al. Tremors and thrombocytosis during treatment of megaloblastic anaemia. *Ann Trop Paediatr.* 2006;26(2):101-5.
  77. Benton MJ, White A. Osteoporosis: recommendations for resistance exercise and supplementation with calcium and vitamin D to promote bone health. *J Community Health Nurs.* 2006;23(4):201-11.
  78. Kollataj W, Szewczyk L. Vitamin D3 overdose due to rashly diagnosed rachitis in a child with distal tubular acidosis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2003;9(2):99-102.
  79. Alsharif NZ, Hassoun EA. Protective effects of vitamin A and vitamin E succinate against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced body wasting, hepatomegaly, thymic atrophy, production of reactive oxygen species and DNA damage in C57BL/6J mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95(3):131-8.
  80. Fernández-Gallego J, Ramos B, Alférez MJ et al. Ferritina e infección en hemodiálisis. Evaluación de un protocolo de tratamiento con hierro intravenoso. *Nefrologia.* 2000;20(6):563-5.
  81. Bastemir M, Emral R, Erdogan G et al. High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Thyroid.* 2006;16(12):1265-71.
  82. Mauskop A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache.* 2002;42(4):242-8.
  83. Manuel PJ. Tratamiento oral con cobalamina en la anemia megaloblástica. *Med Clin.* 2006;127(20):796.
  84. Bazuaye GN, Halim NK, Olayemi E. Megaloblastic anaemia: response to Amples A and B (folic acid, vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin), niacin and vitamin C) – a case report. *Niger J Med.* 2005;14(4):442-6.
  85. Katar S, Nuri Ozbek M, Yaramis A. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B-12 deficiency and psychomotor retardation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(9):559-62.
  86. Silva CMM, Madeira VM, Almeida LM et al. Hemolysis of human erythrocytes induced by tamoxifen is related to disruption of membrane structure. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1464(1):49-61.
  87. Krishnaswamy K, Raghuramulu N. Bioactive phytochemicals with emphasis on dietary practices. *Indian J Med Res.* 1998;108:167-81.
  88. Tartibian B, Maleki BH, Abbasi A. Omega-3 fatty acids supplementation attenuates inflammatory markers after eccentric exercise in untrained men. *Clin J Sport Med.* 2011;21(2):131-7.
  89. Hoffman JR, Ratamess NA, Kang J et al. Examination of the efficacy of acute L-alanyl-L-glutamine ingestion during hydration stress in endurance exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7(8).
  90. Peres PM, Koury JC. Zinco, imunidade, nutrição e exercício. *CERES.* 2006;1(1):9-18.
  91. Whitehead MT. The use of echinacea to improve oxygen transport capacity. *JJ Yoga Phys Therapy.* 2011.
  92. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic Medicine.* 2009;8(1).
  93. Ristow M, Zarse K, Oberbach A et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(21):8665-70.
  94. Tanii H, Higashi T, Nishimura F et al. Effects of cruciferous allyl nitrile on phase 2 antioxidant and detoxification enzymes. *Med Sci Monitor.* 2008;14(10).
  95. Krajcovicová-Kudlácková M, Dusinská M, Valachovicová M et al. Products of DNA, protein and lipid oxidative damage in relation to vitamin C plasma concentration. *Physiol Res.* 2006;55(2):227-31.
  96. Teixeira V, Valente H, Casal S et al. Antioxidant status, oxidative stress, and damage in elite kayakers after 1 year of training and competition in 2 seasons. *App Physiol Nutr Metab.* 2009;34(4):716-24.
  97. Baily DM, Williams C, Betts JA et al. Oxidative stress, inflammation and recovery of muscle function after

damaging exercise: effects of 6-week mixed antioxidant supplementation. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(6):925-36.

98. Finamore A, Roselli M, Merendino N et al. Zinc deficiency suppresses the development of oral tolerance in rats. *J Nutr.* 2003;133(1):191-8.
99. Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev.* 2004;9(2):180-97.
100. Cui L, Okada A. Nitric oxide and manifestations of lesions of skin and gastrointestinal tract in zinc deficiency. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000;3(4):247-52.
101. Francisco A. Propriedades funcionais das fibras. In: Damião AOMC et al. *Fibras, prebióticos e probióticos.* São Paulo: ILSI Brasil; 2005.
102. Matsuo H et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:461-6.
103. Micheletti A, Rossi R, Rufini S. Zinc status in athletes: relation to diet and exercise. *Sports Med.* 2001;31(8):577-82.
104. Peters HP et al. Gastrointestinal mucosal integrity after prolonged exercise with fluid supplementation. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(1):134-42.
105. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJM. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Mot.* 1999;11:431-9.
106. Ryan AJ, Chang RT, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(6):698-705.
107. Lambert GP et al. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. *J Appl Physiol.* 2001;90:2075-80.
108. Barndregt K, Soeters P. Suporte nutricional. In: Gibney MJ et al. *Nutrição clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
109. Souba WW et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res.* 1990;48(4):383-91.
110. Soeters PB et al. Aminoacid adequacy in pathophysiological states. *J Nutr.* 2004;134(6):1575S-1582S.
111. Yaqoob P, Calder PC. O sistema imune inflamatório. In: Gibney MJ et al. *Nutrição e metabolismo.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
112. Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J. Neuroendocrine and nutritional aspects of overtraining. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(3):359-68.
113. West NP, Pyne DB, Peake JM et al. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exerc Immunol Rev.* 2010;15:107-26.
114. Talbott S, Talbott J. Effect of Beta1, 311,6 glucan, on upper respiratory tract infection symptoms and mood state in marathon athletes. *J Sports Sci Med.* 2009;9:509-15.
115. Nevile V, Gleeson M, Folland JP. Salivary IgA as a risk factor for upper respiratory infection in elite professionals athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(7):1228-36.
116. Clancy RL et al. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of *Lactobacillus acidophilus*. *Brit J Sports Med.* 2006;40(4):351-4.
117. Das P, Chatterjee P, Debnath P et al. Air pollution and its impact on physical fitness level in relation with nutritional status. *Asian J Water Environment and Pollution.* 2010;7(2):77-82.
118. Carlisle AJ, Sharp NCC. Exercise and outdoor ambient air pollution. *Brit J Sports Med.* 2001;35:214-22.
119. Ferreira MA et al. Evaluation of potential mutagenic of contaminated atmosphere at Ibirapuera Park, São Paulo – SP, Brazil, using the *Tradescantia stamen-hair* assay. *Environ Pollut.* 2006;12:1-6.
120. Hites RA et al. Global assessment of organic contaminants in farmed salmon. *Science.* 2004;303:226-9.

- National Academy of Sciences. Dioxins and dioxin-like compounds in the food supply: strategies to decrease exposure. Washington: National Academy Press; 2003.
121. Levin B. Environmental nutrition: understanding the link between environment, food quality and disease. Washington: Hingepin Pub.; 1999.
122. Jones D. Textbook of functional medicine. Florida: Institute for Functional Medicine; 2006.
123. Bralley JA, Lord R. Laboratory evaluations in molecular medicine: nutrients, toxicants and cell regulators. Norcross, GA: Institute for Advances in Molecular Medicine; 2001.
124. Baker SM. Detoxification and healing: the key to optimal health. Ohio: McGraw-Hill; 2003.
125. Battu RS, Singh B, Kang BK. Contamination of liquid milk and butter with pesticide residues in the Ludhiana district of Punjab state, India. *Ecotoxicol Environ Safety*. 2004;59(3):324-31.
126. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect*. 2000;108:961-6.
127. Bland J, Costarella L, Levin B et al. Clinical nutrition: a functional approach. Florida: The Institute for Functional Medicine; 2004.
128. Curtis L et al. Adverse health effects of outdoor air pollutants. *Environ Int*. 2006;32(6):815-30.
129. Phillips DH. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutat Res*. 1999;443:139-47.
130. Carlise AJ, Sharp NCC. Exercise and outdoor ambient pollution. *Br J Sports*. 2001;35:214-22.
131. Nikaidou S et al. Effect of components of green tea extracts, caffeine and catechins on hepatic drug metabolizing enzyme activities and mutagenic transformation of carcinogens. *Jpn J Vet Res*. 2005;52(4):185-92.
132. Maliakal PP, Wanwimolruk S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *Pharm Pharmacol*. 2001;53(10):1323-9.
133. Guyonnet D et al. Antimutagenic activity of organosulfur compounds from *Allium* is associated with phase II enzyme induction. *Mutat Res*. 2001;495(1-2):135-45.
134. Vinson JA, Kharrat HAL, Andreoli L. Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine*. 2005;12(10):760-5.
135. Singh RP, Dhanalakshimi S, Rao AR. Chemomodulatory action of Aloe vera on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice. *Phytomedicine*. 2000;7(3):209-19.
136. Benet LZ. An overview of the importance of recent advances in P450 knowledge. 27th Gordon Research Conference on Drug Metabolism; 1997.
137. Perez J-L, Jayaprakasha GK, Cadena A et al. *In vivo* induction of phase II detoxifying enzymes, glutathione transferase and quinone reductase by citrus triterpenoids. *BMC Comp Alt Med*. 2010;10(51).
138. Hofmann M, Kuhnert A, Schubert A et al. Modulation of detoxification enzymes by watercress: *in vitro* and *in vivo* investigations in human peripheral blood cells. *Eur J Nutr*. 2009;48:483-91.
139. Maruti SS, Chang J-L, Prunty JA et al. Serum beta-glucuronidase activity in response to fruit and vegetable supplementation: a controlled feeding study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:1808.
140. Graham JE et al. Hostility and pain are related to inflammation in older adults. *Brain Behav Immunol*. 2006;20(4):389-400.
141. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G et al. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(4):291-9.
142. Reinehr T, Andler W. Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res*. 2004;62(3):107-12.
143. Grases G, Pérez-Castelló JA, Sanchis P et al. Anxiety and stress among science students: Study of calcium and magnesium alterations. *Magnes Res*. 2006;19(2):102-6.

145. Nieminen LR et al. Relationship between omega-3 fatty acids and plasma neuroactive steroids in alcoholism, depression, and controls. *Prostaglandins Leukot EFA*. 2006;75(4-5):309-14.
146. Forsythe P, Sudo N, Dinan T et al. Mood and gut feelings. *Brain, Behavior and Immunity*. 2010;24(1):9-16.



## Nutrição Esportiva Funcional e a Teia de Interconexões Metabólicas



- 2 Alterações da Permeabilidade Intestinal em Atletas
- 3 Exposição Tóxica e Destoxificação em Atletas e Praticantes de Atividade Física
- 4 Modulação Nutricional da Resposta Imune em Atletas
- 5 Sistema Endócrino
- 6 Alterações Hormonais no Exercício
- 7 Exercício e Estresse Oxidativo
- 8 Alimentos Funcionais para Atletas



# Alterações da Permeabilidade Intestinal em Atletas

Ilka Albuquerque Barbosa Damasceno, Viviane Ferri Ross Perucha e Paula Gandin



## ► Introdução

Os atletas, principalmente os de *endurance*, em razão de particularidades do exercício e grandes alterações bioquímicas e fisiológicas desenvolvidas, têm-se tornado alvo de vários estudos com o objetivo de melhorar seu desempenho e saúde. Uma das causas de queda de rendimento são sintomas gastrintestinais relativos ao exercício, principalmente em maratonistas, triatletas, ou praticantes de outros esportes, como o *Tour de France* (duração de até 30 dias), tanto nos treinos como em competições. Há uma elevada prevalência de atletas que chegam a apresentar pelo menos um sintoma desses distúrbios – de 30 a 50%<sup>1,2</sup>. Já há artigos que estendem a faixa para 30 a 83% entre corredores, principalmente considerando queixas no trato gastrintestinal (TGI) baixo (diarreia, urgência, incontinência retal, sangramento retal e dor abdominal). Além disso, segundo a literatura, as mulheres são mais suscetíveis a esses problemas que os homens que relatam mais queixas no TGI inferior, assim como os ciclistas e os triatletas<sup>3-5</sup>. O *status* do treinamento, o tipo, a intensidade e a alimentação antes e durante o exercício parecem representar um papel importante na etiologia de dano gastrintestinal<sup>2</sup>.

Os sintomas gastrintestinais parecem implacáveis, porém, sua fisiopatologia não está totalmente elucidada. Até o momento, teorias sugerem principalmente agitação mecânica intestinal, alterações de fluidos, redução do fluxo sanguíneo, desidratação, aumento do tônus simpático e parassimpático, endotoxemia, alterações do trânsito intestinal e alterações hormonais

e autoimunes<sup>3</sup>. A isquemia intestinal parece ser a principal causa de náuseas, dores abdominais, vômitos e diarreias sanguinolentas<sup>6</sup>.

Apesar da influência do exercício em todo o TGI, o intestino merece especial destaque, uma vez que é o responsável pela absorção de nutrientes para posterior utilização e excreção, além de a maior parte dos sintomas gastrintestinais ocorridos no atleta estar associada com alterações de permeabilidade intestinal<sup>7</sup>.

A função intestinal inclui processos já bem descritos na literatura, que envolvem a digestão de alimentos e a absorção de nutrientes (produção de nutrientes, produção enzimática e hormonal e várias outras atividades de defesa, tanto imunológicas quanto mecânicas, contra agressões do ambiente externo), entre outras atividades. Essa tarefa defensiva do intestino é baseada em três componentes essenciais: a microbiota, a barreira mucosa e o sistema imune local, isto é, o tecido linfóide associado ao intestino<sup>8,9</sup>.

Nem sempre os mecanismos de proteção do intestino são totalmente eficientes; material antigênico e/ou parasitas podem ou transpô-los naturalmente ou por meio de um processo inflamatório, que rompe as defesas intestinais, desencadeando alterações locais e/ou sistêmicas<sup>10</sup>. A inflamação sistêmica causada por lesão em um tecido local parece afetar órgãos distantes<sup>11</sup>. Isso pode ocorrer, por exemplo, durante exercício extenuante e até mesmo depois dele<sup>7,11</sup>. Além disso, frequentemente ocorrem desequilíbrios orgânicos no atleta, que resultam em alteração da permeabilidade intestinal, ou seja, em ineficiência das barreiras do intestino, com consequências a curto e longo prazos. As causas desse aumento também precisam ser analisadas, a fim de se melhorar o desempenho do atleta, além de prevenir o desenvolvimento de doenças ao longo de sua vida. A composição nutricional da alimentação e a hidratação compreendem papéis importantes na prevenção desses eventos<sup>12</sup>.

## ► Alteração da permeabilidade intestinal

### ■ Definição

A alteração da permeabilidade intestinal é definida como a entrada por difusão não mediada de moléculas de tamanho superior a 150 Da por meio dos desmossomos em direção ao espaço intersticial<sup>7,13</sup>. Assim, permite-se o fluxo de agentes do lúmen para a mucosa, o que resulta em inflamação tecidual com posterior disfunção da barreira gastrintestinal<sup>7,9</sup>.

### ■ Causas da alteração da permeabilidade no exercício intenso

#### *Fatores mecânicos*

O fato de os corredores serem alvos mais frequentes desse transtorno deve-se às forças mecânicas, que são aproximadamente duas vezes mais intensas que as forças de aceleração/desaceleração dadas por ciclistas em uma carga similar<sup>3,4</sup>. A hipertrofia do músculo psoas, que pressiona o TGI, tem sido discutida como uma das causas dos sintomas gastrintestinais durante corridas. Além disso, o estímulo mecânico da mucosa intestinal pela fricção e distensão libera peptídeo vasoativo intestinal (PVI) e prostaglandinas (PG), o que causa secreção intestinal e pode produzir diarreia secretória<sup>4</sup>.

Não há registros de queixas gastrintestinais em praticantes de outros esportes como boxe,



hipismo ou dança, nos quais também ocorre movimentação intestinal, possivelmente por não haver investigações profundas a respeito<sup>3</sup>.

### **Circulação mesentérica e exercício**

O sangramento intestinal é comum após corridas de longas distâncias. Estudos realizados entre praticantes dessa modalidade mostram uma grande variação nos índices de sangue fecal macroscópico (1 a 16% dos corredores), assim como do microscópico (8 a 87%). Essa divergência de dados pode ocorrer devido a diferenças na extensão dos eventos após a aferição do sangue fecal. Ao se analisarem técnicas qualitativas, antes e após 42,6 km de maratona e um curto triatlo, 8 a 36% dos corredores alteraram de negativo para positivo o teste de sangue fecal, ao passo que, em eventos muito mais longos, como uma ultramaratona (160,9 km) e um *Ironman Triathlon* de 3,8 km de nado, 180 km de bicicleta e 42 km de corrida, a variação é menor e o percentual maior: de 80 a 87,5% dos atletas tiveram sangramento microscópico. A perda sanguínea pelas fezes ocorre mais frequentemente durante o treinamento e após competições<sup>3,4</sup>.

Em condições normais, o sistema esplâncnico em seres humanos recebe aproximadamente 20% do débito cardíaco por meio de três grandes artérias: a celíaca e as mesentéricas superior e inferior. É também regulado intrínseca e extrinsecamente pelo sistema nervoso e por substâncias vasoativas circulantes, tais como vasopressina, angiotensina II, óxido nítrico, entre outras<sup>14-16</sup>.

O exercício produz vasoconstrição no fluxo sanguíneo esplâncnico devido ao aumento da resistência vascular por meio da ação da norepinefrina nos  $\alpha$ -adrenorreceptores ( $\alpha$ AR)pré-portais via sistema nervoso simpático. Essa catecolamina também está associada à ativação dos  $\beta_2$ -adrenorreceptores ( $\beta_2$ AR) responsáveis por reduzir a resistência da vascularização hepática. Esse estímulo aumenta o fluxo sanguíneo para os músculos em atividade e a pele (termorregulação) e mantém o fluxo direcionado ao coração e ao cérebro ao elevar o retorno venoso<sup>3,4,7,14,17-21</sup>. Já foi verificada uma redução de 50% do fluxo hepatoesplênico e de 25 a 40%, no mesentérico, que é proporcional à intensidade do exercício. Os exercícios de baixa intensidade reduzem o fluxo esplâncnico, ao passo que os extenuantes podem acarretar significativa isquemia intestinal<sup>20</sup>.

Em um estudo com atletas que completaram 67 km de maratona alpina houve elevações de cortisol, epinefrina e norepinefrina. Os sintomas gastrintestinais estavam mais associados com a redução de cortisol e norepinefrina e com a elevação de potássio no período pós-corrida<sup>3</sup>.

A isquemia experimental do TGI, devido à supressão da distribuição de oxigênio e metabólitos, reduz os citocromos celulares, a cadeia respiratória mitocondrial e os nucleotídeos, além de produzir transtorno morfológico-funcional da mucosa, liberação de hidrolases lisossômicas, aumento de proteólise e liberação de fator de depressão do miocárdio. Em última instância, causa necrose das células da mucosa gástrica, de hepatócitos e células intestinais, assim como o aumento da permeabilidade capilar, o qual ocasiona instabilidade hemodinâmica e choque, que podem provocar óbito em alguns casos. Após a isquemia, mais danos ocorrem por causa da liberação de radicais livres de oxigênio durante a reperfusão<sup>4,19,22</sup>. Com o declínio da perfusão esplâncnica, há uma concomitante queda da distribuição de oxigênio para a mucosa intestinal. Isso, associado à reperfusão intestinal, produz evidência histológica de isquemia dessa mucosa. Tais alterações são inicialmente percebidas nas cristas das vilosidades e podem progredir para necrose, dependendo da duração e da gravidade do episódio hipotensivo<sup>16</sup>.

Outro mecanismo envolvido é o eixo renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) – que comprime os vasos mesentéricos durante a hipovolemia experimental – e a vasopressina, elevados durante o

exercício dependendo da intensidade. Durante a desidratação e o exercício, os elevados níveis de endotelina, um potente vasoconstritor esplâncnico, danificam a mucosa e produzem isquemia intestinal. Tal fenômeno relaciona-se à duração e à intensidade do exercício<sup>4,14,15,19,20</sup>.

### **Prostaglandinas**

Os eicosanoides são metabólitos originários da conversão da membrana fosfolipídica em ácido araquidônico e subsequentes produtos da ciclo-oxigenase (PG, tromboxanos e prostaciclina) e da lipo-oxigenase (leucotrienos). O estímulo mecânico e o estiramento da musculatura lisa intestinal liberam PG. Assim, a corrida e o movimento das vísceras abdominais, que promovem extensão e distensão da parede do intestino, podem ser responsáveis pelo aumento de PG sistêmica encontrado após maratonas<sup>4</sup>.

Com o aumento de prostaglandinas E (PGE) e prostaglandinas F (PGF), há a aceleração do trânsito intestinal e a inibição da contração colônica. Por outro lado, a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) reduz a pressão do esfíncter da baixa orofaringe. As alterações histológicas do TGI e seu sangramento podem ser decorrentes da liberação de leucotrienos, o que produz intensa vasoconstrição de vênulas e arteríolas, além de lentidão do fluxo sanguíneo, estase capilar, vazamento de plasma e dano à mucosa gastrointestinal<sup>4</sup>. O aumento dessa resposta neuroendócrina ao estresse depende da intensidade e da duração do exercício<sup>23</sup>.

### **Absorção, permeabilidade e endotoxemia**

O exercício também pode afetar a digestão e a permeabilidade intestinal. O processo de isquemia/reperfusão reduz a permeabilidade da 3-O-metil-D-glicose (3-MG), mediada por um transportador ativo e passivo, e da D-xilose; e aumenta a da lactulose, absorvida por meio dos desmossomos – via paracelular, dependente de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Ocorre ainda a redução do fluxo sanguíneo para o mesentério, aumentando a permeabilidade intestinal, além da redução da absorção de alguns carboidratos (CHO) e outras substâncias. Isso aumenta os níveis dessas substâncias no lúmen<sup>4,17-19</sup>.

No caso dos CHO, estes transitam pelo cólon, o que eleva a osmolaridade, a fermentação bacteriana e a formação de gases com possível distensão abdominal, cólicas e flatulência, bem como liberação local de peptídeo YY, que aumenta a motilidade e, conseqüentemente, resulta em diarreia<sup>3-5,7,19,24</sup>. Ou seja, a capacidade absorptiva intestinal é reduzida e sua permeabilidade alterada.

Alterações na permeabilidade intestinal podem ter influência na endotoxemia. Elevados níveis plasmáticos de endotoxinas de lipopolissacarídeos (LPS) têm sido encontrados após competições de ultratrilho e ultramaratona pela supressão dos mecanismos anti-LPS, que promovem atividades pró-inflamatórias e pirogênicas. Ultimamente, tem-se proposto uma correlação entre endotoxemia, náuseas e vômito<sup>4,16,25,26</sup>.

Os LPS estão presentes na parte externa da parede celular de bactérias Gram-negativas normalmente presentes no intestino. Podem migrar para a circulação portal pela redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, por hipoxia e por hipertermia. Assim, produzem endotoxemia sistêmica – já que atravessam a membrana basal, alcançam vasos e linfonodos e são distribuídos local e sistemicamente – e sintomas gastrointestinais, febre, choque e até efeitos graves, como trombose portal, pelo ambiente local hipercoagulado<sup>3,4,15,25</sup>.

### **Desidratação e permeabilidade intestinal**

A desidratação é comum durante longos períodos de treinamento – há casos em que o atleta já inicia o exercício desidratado – visto que os corredores evitam a ingestão de líquidos devido à dificuldade de beber enquanto correm e à sensação desagradável de estômago cheio. A perda hídrica reduz o volume sanguíneo e, com isso, agrava o já reduzido fluxo sanguíneo no TGI que ocorre durante o exercício físico<sup>4</sup>. Um estudo demonstrou distúrbio gastrointestinal em 80% dos maratonistas corredores, que perdem pelo menos 4% de peso corporal<sup>3</sup>.

Além disso, o ajuste circulatório para controle desse débito sanguíneo gera aumento do débito cardíaco associado à ativação do sistema nervoso simpático com aumento de catecolaminas circulantes, o que provoca migração da reserva sanguínea esplâncnica para o sangue atingir a periferia, a fim de dissipar o calor. Também resulta em hipoxia e produção de radicais livres, depleção de ATP, acidose e disfunção celular, o que contribui para a ruptura da barreira gastrointestinal<sup>14,25,27,28</sup>. A acidose se dá também devido à redução de oxigênio abaixo dos níveis críticos, o que resulta na ativação do metabolismo anaeróbico com consequente aumento da acidose láctica e produção de CO<sub>2</sub><sup>20</sup>. O exercício prolongado causa perda de fluido e eletrólitos na forma de suor, originários de água de compartimentos intra e extracelulares. Em consequência, tem-se sugerido a relação entre desidratação durante o treino de *endurance* e disfunção gastrointestinal<sup>2</sup>.

Van Nieuwenhoven *et al.*<sup>2</sup> estudaram 10 ciclistas treinados do sexo masculino, movimentando-se a 70% da intensidade máxima do exercício (aproximadamente 80% do consumo máximo de oxigênio [VO<sub>2</sub> máx]), tendo como um dos objetivos a avaliação da permeabilidade intestinal (teste de lactulose/ramnose). Ao compararem estados desidratados e hidratados, foram analisados sintomas gastrointestinais e temperatura retal. Em ambos os casos, a temperatura corporal central aumentou significativamente durante o exercício; entretanto, não houve aumento significativo da permeabilidade intestinal. Mesmo assim, os indivíduos apresentaram sintomas gastrointestinais como náuseas e dores abdominais, além de dores de cabeça, vertigem e fadiga e, no pós-exercício, sensação de inchaço e flatulência. Segundo os autores desse estudo, era esperado o aumento da permeabilidade intestinal, ao menos hipoteticamente, já que o exercício está relacionado ao estímulo do nervo simpático, que provoca uma alteração do fluxo sanguíneo do TGI em direção aos músculos em atividade. A alteração do fluxo associada à desidratação deveria dificultar o fluxo sanguíneo intestinal e induzir hipoxia ou mesmo isquemia da mucosa intestinal, que seria dessa forma danificada. É possível supor que a manutenção do volume plasmático tenha mantido esse fluxo<sup>2</sup>.

Um estudo foi realizado com ciclistas que recebiam soluções placebo ou bebidas com concentrações a 6 a 9% de CHO durante o exercício com duração de 85 min (65% VO<sub>2</sub> máx) em uma temperatura ambiente de 22°C. Os autores concluíram que a hipo-hidratação moderada (perda de 3% do peso corporal) parece não afetar adversamente a função gastrointestinal<sup>29</sup>.

Em um estudo feito em ratos, teve-se por objetivo determinar o grau de estresse de calor necessário para produzir aumento significativo de permeabilidade intestinal *in vivo* e *in vitro*. Assim, estudou-se o efeito direto do calor na barreira intestinal, ou seja, sem a influência da hipoxia ou da isquemia/reperfusão. Ocorreu intermação à temperatura central de 42°C com lesão profunda do epitélio do intestino delgado. Houve vacuolização das células desse tecido e seu descolamento em relação à membrana basal na extremidade das vilosidades. Ocorreu ainda comprometimento da membrana luminal com perda de microvilosidades. Os danos ocorreram 60 min depois do início do experimento com a liberação da lactato desidrogenase. O aumento da permeabilidade ocorreu quando a temperatura central atingiu 41,5 a 42°C<sup>25,27</sup>.

O estresse oxidativo não pareceu ser o mediador primário da permeabilidade intestinal induzida pela hipertermia nos ratos estudados, provavelmente porque se avaliou o efeito direto do aumento de temperatura na permeabilidade intestinal. Entretanto, a disfunção da barreira *in vivo* foi atenuada pela redução de superóxidos. Essa redução também ocorreu após o processo de isquemia e reperfusão. Embora se tenha demonstrado que a hipertermia eleva o fluxo de radicais, é provável que haja grande produção de espécies reativas de oxigênio e/ou de nitrogênio durante e depois do estresse de temperatura *in vivo*. Esse processo deve-se ao fenômeno de isquemia e reperfusão no intestino com consequente liberação de mediadores inflamatórios como citocinas. Outro possível mecanismo capaz de explicar a alteração da permeabilidade intestinal induzida por hipertermia inclui a depleção de ATP decorrente de dano mitocondrial, o que desconjuga a fosforilação oxidativa, inibe a via glicolítica e gera hipoxia<sup>25</sup>.

Outra hipótese que justifica a ruptura da barreira intestinal é o dano térmico às membranas das células epiteliais. No estudo *in vivo* e *in vitro* supracitado, a avaliação histológica revelou lesão epitelial – ou seja, enfraquecimento do epitélio, edema subepitelial, comprometimento da membrana e vacuolização. Esse resultado indica que a permeabilidade a moléculas grandes parece ocorrer pela ruptura das membranas celulares e/ou lesão da mucosa. Não se descarta ainda a via paracelular<sup>25</sup>.

## Disbiose

A disbiose é a alteração na microbiota intestinal caracterizada por disfunção colônica, na qual há um predomínio de bactérias patogênicas. Esse distúrbio pode provocar mudanças fisiológicas no ambiente intestinal, autoimunes, metabólicas e alérgicas, interrompendo as funções da microbiota<sup>30,31</sup>.

Existem sete principais divisões bacterianas constituintes da microbiota intestinal: Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria e Actinobacteria. No entanto, mais de 400 espécies de bactérias já foram isoladas a partir do TGI humano<sup>32</sup>. As diferentes espécies são encontradas em diferentes quantidades e em locais específicos do TGI<sup>30</sup>.

O perfil da microbiota foi analisado em uma pesquisa que envolvia atletas de *endurance*. Dessa forma, foi possível verificar que o percentual de distribuição de bifidobactérias estava reduzido entre eles: 91% tinham valores abaixo dos padrões de referência. Entretanto, os níveis de *Clostridia* estavam acima da referência em 36% dos indivíduos. Excetuando-se as bifidobactérias, os bacteroides, os lactobacilos e *Clostridia*, os pesquisadores verificaram que 100% dos atletas tiveram os outros anaeróbios abaixo da referência. A partir desses resultados, os autores sugeriram que o estresse pode desequilibrar a microbiota gastrointestinal pela alteração da acidez das secreções intestinais e da motilidade. O efeito direto de outros neuroquímicos (como a norepinefrina) também estaria envolvido<sup>33</sup>.

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) produzidos pela ação da fermentação das bactérias intestinais também contribuem para a melhora do fluxo sanguíneo colônico e hepático; aumentam a solubilidade e a absorção de cálcio, assim como a capacidade absorptiva do intestino delgado e a manutenção da integridade da mucosa. A alteração da microbiota causa menor produção de AGCC, o que causa desequilíbrio mineral e diarreia<sup>34</sup>.

## Alimentação rica em proteínas e em carboidratos de alto índice glicêmico

O consumo de alimentos ricos em proteína pode aumentar a produção de metabólitos de bactérias potencialmente nocivas. Estima-se que os indivíduos habituados a consumir cerca de 100 g de

proteína por dia – alimentação típica ocidental – podem ter 12% dessa quantidade intactos no cólon, ou seja, 12 g de proteína por dia. Proteínas não digeridas são fermentadas pela microbiota colônica, o que resulta nos produtos finais de AGCC, ácidos graxos de cadeia ramificada e metabólitos potencialmente prejudiciais como amônia, sulfeto e indóis<sup>34,35</sup>.

Uma alimentação rica em proteína animal aumenta ainda a atividade de algumas enzimas bacterianas, como  $\beta$ -glicuronidase, azorredutase, nitrorredutase e  $7\alpha$ -hidroxisteroide desidroxilase, em seres humanos. Isso resulta no aumento da liberação de metabólitos potencialmente tóxicos no intestino. Caso haja excesso de  $\beta$ -glicuronidase, o organismo terá dificuldades na eliminação de xenobióticos pelo intestino, os quais em certos casos podem ser reabsorvidos pela circulação êntero-hepática. O aumento do consumo de fibras e/ou amido não digerível, por reduzir o pH intestinal, atenua a produção desses metabólitos tóxicos pelo metabolismo proteico<sup>34</sup>.

O consumo de CHO de alto índice glicêmico aumenta a fermentação bacteriana e a concentração fecal de ácidos biliares totais e secundários no cólon. Algumas bactérias intestinais utilizam ácidos biliares como substrato e, portanto, qualquer aumento de sua produção acarretará em vantagem competitiva para esse tipo de bactéria<sup>34,36</sup>.

### **Consumo de sulfatos**

Compostos sulfurados – sulfato e sulfito – têm contribuído para o crescimento de microrganismos potencialmente patogênicos. No intestino existem bactérias Gram-negativas anaeróbias especializadas na redução de sulfatos. Durante o processo, conhecido como “redução dissimilatória de sulfato”, essas bactérias reduzem o sulfato e o sulfito em sulfeto, produzindo um derivado potencialmente tóxico, o sulfeto de hidrogênio, que contribui para a distensão abdominal derivada de gases<sup>34,35</sup>.

O sulfeto de hidrogênio também pode prejudicar a mucosa colônica por inibir a oxidação do ácido butírico. Esse AGCC, além de ser fonte primária de energia para os enterócitos, é essencial à absorção de íons e à síntese de muco e de lipídios para as membranas dos colonócitos<sup>34,35</sup>.

Associa-se, portanto, a presença dos sulfetos à causa de aumento na permeabilidade da mucosa, devido ao colapso da estrutura polimérica em gel da mucina por meio da clivagem de ligações bissulfeto. Como fontes alimentares de sulfato, têm-se: conservantes (como sulfito e metabissulfito de sódio); frutas desidratadas (se tratadas com dióxido de enxofre); vegetais desidratados; mariscos; sucos de fruta em embalagem longa-vida; pão branco; e a maior parte das bebidas alcoólicas. Parece provável que a ingestão em grandes quantidades de alimentos ricos em aminoácidos sulfurados (como leite de vaca, queijo, ovos, carne e vegetais da família das brássicas) pode também aumentar a quantidade de sulfeto produzido no cólon<sup>34</sup>.

### **Estresse oxidativo e processo inflamatório**

Como já descrito neste capítulo, tem-se sugerido que a redução do fluxo sanguíneo no mesentério gera radicais livres de oxigênio. A hipoperfusão mesentérica, o acúmulo de hipoxantina durante a isquemia e a conversão de xantina desidrogenase em xantina oxidase são fatores que contribuem para essa reação. Quando o fluxo é restaurado, a xantina oxidase catalisa a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) a partir de  $O_2$  molecular e hipoxantina. O resultado é uma resposta inflamatória sistêmica frequentemente observada em pacientes com febre<sup>7</sup>.

Os radicais livres são algumas das causas do rompimento dos desmossomos, o que resulta na produção de nitrosaminas em algumas condições fisiopatológicas, como, por exemplo, na



hipertermia. Estudos obtiveram êxito na diminuição da permeabilidade intestinal com a redução de superóxidos e espécies reativas de nitrogênio(ERN)<sup>7,25</sup>.

### **Uso de medicamentos**

Vários atletas utilizam aspirina (ácido acetilsalicílico [AAS]) ou outro anti-inflamatório não esteroide (AINE) para analgesia. Embora sejam eficientes no controle da dor, os AINE desassociam a fosforilação oxidativa e inibem a ciclo-oxigenase na mucosa gastrointestinal. Há, dessa forma, declínio da produção de ATP associado ao aumento de sua utilização na tentativa de manter a integridade e a dinâmica da barreira epitelial e da síntese de PG. Além disso, esses anti-inflamatórios possivelmente também interrompem a integridade citoesquelética e a homeostase do cálcio, concomitantemente à formação de radicais livres, proteólise, desequilíbrios osmóticos e danos aos desmossomos. Isso efetivamente aumenta o risco de passagem de substâncias prejudiciais para a circulação. O exercício prolongado e/ou intenso também tem demonstrado aumentar a permeabilidade gastrointestinal e exacerbar aquela já existente, causada pelo uso de aspirina<sup>9,13,37</sup>.

Tem-se especulado que a aspirina, ao inibir a produção de PGE<sub>2</sub> – reguladora da liberação de histamina –, estimularia essa liberação pelos mastócitos e basófilos<sup>38</sup>. A supressão da síntese de PG da mucosa pode resultar em fluxo sanguíneo inadequado, redução da produção de muco e retardo no reparo. Além disso, o dano na mucosa induzido pela aspirina pode recrutar primeiro os neutrófilos circulantes e depois ativar essas células inflamatórias, danificando ainda mais a mucosa<sup>9</sup>.

A fim de comparar a permeabilidade intestinal, corredores foram submetidos a um teste duplo-cego a 70% do VO<sub>2</sub> máx em que recebiam ou aspirina ou placebo. Cada grupo foi subdividido em três subgrupos: suplementação de CHO; CHO e glutamina; e placebo. Verificou-se que o grupo que usava aspirina com suplementação de placebo teve aumento significativo da permeabilidade intestinal. Além disso, o uso de CHO apenas alterou os sintomas gastrointestinais, mas não a permeabilidade intestinal – com ou sem glutamina<sup>13</sup>.

O uso prolongado de AINE também resulta no aumento da permeabilidade, cujo efeito é exacerbado com a prática regular de exercícios. É possível que, das queixas gastrointestinais dos atletas, várias sejam relativas a uma combinação da utilização crônica de AINE e exercícios<sup>13</sup>. Assim, exercício associado à ingestão de aspirina facilita a absorção de alérgenos<sup>39</sup>.

Outro estudo verificou que a ingestão aguda de aspirina durante ou logo após o exercício pode comprometer a função da barreira intestinal durante as primeiras 5 h de exercício moderado (aproximadamente 68% do VO<sub>2</sub> máx). Entretanto, a permeabilidade intestinal não foi comprometida na primeira hora de exercício<sup>9</sup>.

O uso de AINE durante o exercício tem sido associado ao desenvolvimento de sangramento gastrointestinal, anafilaxia relacionada a alimentos e induzida por exercícios (ADAIE) hiponatremia e endotoxemia<sup>9</sup>. Alguns estudos demonstraram que 70% dos pacientes em uso crônico desse medicamento desenvolvem inflamação intestinal associada à perda sanguínea e proteica. Mesmo com a interrupção do uso, a inflamação intestinal pode persistir por mais de 16 meses<sup>40</sup>.

Os médicos têm apontado como alternativa ao AAS o coxibe (rofecoxibe e celecoxibe), um AINE de menor risco em uso profilático com misoprostol ou um inibidor da bomba protônica. O coxibe reduz as ulcerações e o sangramento pela inibição seletiva da ciclo-oxigenase 2.

Entretanto, há registros que sugerem sua associação (rofecoxibe) ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio, entre outros efeitos colaterais<sup>41</sup>.

## ■ Parâmetros para análise da integridade da mucosa intestinal

Entre os parâmetros de análise da integridade da mucosa intestinal podemos citar: concentração fecal de lisozima e  $\alpha$ -1-antitripsina; pesquisa de sangue oculto<sup>1</sup>; e teste de lactulose<sup>42</sup>. Lisozima é uma sacaridase que lisa complexos mucopolissacarídios de membranas de bactérias Gram-negativas e é sugerida como indicador de processo inflamatório no intestino. A antitripsina é uma glicoproteína sintetizada principalmente no fígado, mas também nos macrófagos intestinais. É o mais importante inibidor de protease em humanos, pois protege as células de danos de enzimas proteolíticas após infecção ou inflamação e é resistente à degradação por proteases intestinais. O teste de concentração fecal foi desenvolvido para detecção de perda de proteínas entéricas, que está normalmente associada à perda de sangue oculto gastrointestinal<sup>1</sup>.

Um estudo foi realizado com a finalidade de examinar o efeito do exercício prolongado em diferentes aspectos da integridade da mucosa, bem como o efeito da suplementação com CHO. Além disso, analisou-se o efeito do exercício na incidência, duração e gravidade dos sintomas gastrointestinais ao utilizarem-se um hipotônico e um placebo. Houve incidência de 9,5% de triatletas com perda sanguínea após o exercício com ingestão de água durante o treino e de 4,8% de triatletas com ingestão de CHO. Foi um estudo em laboratório, o que pode ter subestimado o estresse causado pela atividade física *in loco*. Além disso, os atletas eram bem treinados e consumiam líquidos em quantidade relativamente alta (2,2  $\ell$ ), o que os preveniu de hipertermia e/ou desidratação. A desidratação pode causar a redução da capacidade circulatória e pode comprometer o fluxo sanguíneo, além de causar sintomas gastrointestinais. Em um triatleta, houve aumento significativo na concentração de lisozima fecal e presença da  $\alpha$ -1-antitripsina, que associadas sugerem processo inflamatório na parede intestinal e danos locais na mucosa<sup>1</sup>.

A permeabilidade intestinal também pode ser avaliada pela medida da excreção urinária de moléculas-teste não digeríveis, solúveis em água, administradas via oral. Esse teste de função da barreira, denominado teste de lactulose/ramnose, é baseado na comparação entre a penetração intestinal de moléculas grandes e pequenas, avaliada pela dosagem da taxa de excreção urinária das moléculas<sup>43</sup>. A lactulose (342 Da) segue uma rota paracelular de penetração no intestino. Já a ramnose (164 Da) segue uma transcelular. O aumento da permeabilidade é avaliado pela elevação da taxa lactulose/ramnose<sup>7,42</sup>.

Pals *et al.*<sup>7</sup> estudaram atletas que correram em esteira por 1 h em diferentes intensidades de exercício, a 40, a 60 e a 80% do  $\text{VO}_2$  máx. O objetivo era avaliar o efeito da intensidade da corrida na permeabilidade intestinal por meio do teste de lactulose/ramnose. Em uma temperatura ambiente de 22°C, a 80% do  $\text{VO}_2$  máx, os atletas apresentaram alteração da permeabilidade intestinal. Também foi observado um aumento significativo na relação lactulose/ramnose devido ao aumento da absorção de lactulose. Enquanto em repouso, verificou-se que a média da taxa lactulose/ramnose era de 0,048(%); no exercício, a 80% do  $\text{VO}_2$  máx, a média foi de 0,107(%). Já em menores intensidades (descanso, 40 e 60% do  $\text{VO}_2$  máx) não houve alteração da permeabilidade. Ou seja, a intensidade do treinamento interfere na permeabilidade intestinal proporcionalmente. Isso não foi verificado no estudo feito por Van Nieuwenhoven com ciclistas<sup>42</sup>.

A hiperpermeabilidade intestinal pode ter papel etiológico primário na evolução de doenças

ou ser uma consequência secundária causadora de ativação imune, disfunção hepática e insuficiência pancreática, o que cria um ciclo vicioso<sup>7</sup>.

## ■ Consequências da alteração da permeabilidade intestinal

Acredita-se que a alteração da permeabilidade contribui para a patogênese de vários distúrbios gastrintestinais, como doença inflamatória intestinal, doença celíaca e alergia alimentar<sup>44</sup>. Vale registrar que, até o momento, os estudos científicos têm sido pouco direcionados à pesquisa sobre os efeitos diretos do aumento da permeabilidade intestinal de atletas de *endurance* ou mesmo de ex-atletas.

### Agravamento de quadros patológicos

#### Endotoxemia

Tem-se observado grande nível de endotoxemia em corredores que levam muito tempo para terminar uma competição<sup>3,45</sup>. Pesquisadores já documentaram casos fatais de estresse térmico, em que se acreditava que a endotoxemia era o fator etiológico mais relevante. Além disso, registraram que nesses casos havia aumento simultâneo de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) e de interleucina-1- $\alpha$  (IL-1- $\alpha$ ). Tais fatores são conhecidos como mediadores primários de choque endotóxico e de dano tissular<sup>3,45,25</sup>. Vários estudos têm investigado o comprometimento da função da barreira do epitélio intestinal e seu significado após dano térmico em atletas de *endurance*<sup>7,13,27</sup>.

Tem-se sugerido que a translocação de endotoxinas do intestino para a circulação sistêmica desempenha um papel relevante no desenvolvimento de sepse e síndrome de disfunção múltipla de órgãos após febre intensa<sup>7</sup>. Quando os LPS são liberados no sangue, promovem aumento de citocinas. Isso pode provocar febre e choque endotóxico. Além disso, esse fenômeno associado ao aumento de citocinas pode gerar patologia gastrintestinal específica, como trombose da veia portal via ambiente hipercoagulado<sup>3,26</sup>.

A endotoxemia derivada do aumento da permeabilidade intestinal está associada ao estímulo da resposta inflamatória verificada em pacientes com doenças cardiovasculares<sup>46–48</sup>. Além disso, alguns estudos têm associado exercícios de *ultraendurance* à redução da saúde cardiovascular pelo aumento do estresse oxidativo, o que pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose pela oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*). A disfunção cardíaca com risco de óbito pelo exercício extenuante deve ser considerada<sup>46,47</sup>.

#### Agravamento do processo inflamatório e de oxidação

A passagem de agentes agressivos do lúmen (bile, secreção pancreática e bactérias do intestino) pelos desmossomos pode estimular a migração de neutrófilos para o epitélio intestinal. Esse fluxo pode gerar uma resposta imune local que envolve a liberação de ERO e enzimas lisossomais, o que resulta em mais dano a esse tecido. Essa sequência de eventos poderia agravar o aumento da permeabilidade intestinal e o desenvolvimento de sintomas gastrintestinais<sup>7,37</sup>.

Os leucócitos são células conhecidas por estarem presentes em grande número na mucosa inflamada, além de produzirem elevada quantidade de ERO em resposta ao estímulo inflamatório. Em razão de a mucosa colônica possuir pequenas quantidades de enzimas antioxidantes (superóxido dismutase [SOD], catalase [CAT] e glutathiona peroxidase [GPx]), é possível que a



mucosa intestinal seja retraída durante períodos de inflamação ativa, o que pode resultar em lesão intestinal<sup>49</sup>.

Tem-se evidenciado que a inflamação possui um papel importante na tumorigênese. A maior parte dos efeitos inflamatórios é mediada pela ativação de fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B, *nuclear factor  $\kappa$ -B*). Sua ativação controla a expressão de genes que medeiam a transformação, a proliferação, a invasão, a angiogênese e a metástase. Além disso, o NF $\kappa$ -B age de forma deletéria na apoptose e na imunidade e auxilia na hematopoese. O desequilíbrio acidobásico, causado por hipertermia ou hipoxia, pode induzir alterações significativas na resposta imune. Os estudos com ácido clorídrico (HCl) mostraram alterações consistentes dos efeitos pró-inflamatórios de NF $\kappa$ -B<sup>50</sup>.

Outra consequência da acidificação do meio extracelular é a limitação da quimiotaxia dos leucócitos em pH sanguíneo ácido (entre pH 6 e 5,5) com efeito adicional de hipoxia. A ativação do oxigênio estimula a ação de neutrófilos, a produção de ERO e a fagocitose influenciada pelo pH extracelular, da mesma maneira como a apoptose de neutrófilos. Além disso, também há evidências de que a ativação complementar pela proteína C reativa pode resultar de uma alteração conformacional da proteína pH-dependente<sup>50</sup>.

A acidose metabólica pode ainda aumentar a expressão da óxido nítrico sintase (NOS, Nitric Oxide Synthase) em animais, o que provavelmente exacerbaria a vasodilatação e o choque. É possível também que ela leve ao estresse oxidativo por promover o deslocamento de estoques celulares de ferro ligados à proteína, o que resulta em reação de Fenton e estresse redox pela protonação do ânion peroxinitrito (OON<sup>-</sup>). Este tende a comportar-se como um potente radical hidroxila<sup>50</sup>. A acidose está associada ao aumento da permeabilidade intestinal mesmo na ausência de sepse, endoxemia ou hipoxia. A exposição a condições ácidas possivelmente reduz os níveis de ATP<sup>37,50,51</sup>. Mesmo moderados graus de depleção dessa fonte energética podem afetar a permeabilidade epitelial, particularmente se a perturbação for mantida por um intervalo prolongado<sup>37,52</sup>.

## Alergias alimentares

Estudos experimentais sobre alergia alimentar em modelos animais têm mostrado que o exercício físico e a sensibilização a alergênicos afetam a absorção de antígenos do TGI devido aos danos à mucosa intestinal. Esse aumento na quantidade de antígenos na circulação pode ser responsável por sintomas alérgicos<sup>38</sup>. Isso também tem sido verificado em estudos epidemiológicos<sup>23</sup>. A relação entre a sensibilidade alimentar e a alteração da permeabilidade intestinal, ou *leaky gut*, é complexa e circular. Após a exposição a alergênicos alimentares, essa permeabilidade se altera, provavelmente pela liberação de citocinas inflamatórias<sup>37</sup>.

Especula-se que uma elevada quantidade de gordura combinada a toxinas de bactérias no íleo em indivíduos predispostos causa alteração da permeabilidade epitelial, o que resulta em sobrecarga de antígenos na mucosa, início de inflamação e/ou manifestações sistêmicas de doenças<sup>53</sup>.

A sensibilização específica aumenta a captação de alergênicos no TGI pelas células epiteliais do intestino. Acredita-se que há duas fases no aumento do transporte de alergênicos: uma fase antecederia a reação de hipersensibilidade e outra ocorreria após a subsequente ativação dos mastócitos. Na primeira fase, o antígeno é transportado pela via transcelular das células epiteliais por meio da membrana apical, do citoplasma e da membrana basolateral do enterócito via difusão

e, ainda, por transporte ativo e endocitose. Na segunda fase, a via paracelular é usada após a ativação dos mastócitos, seguida pela absorção de moléculas não específicas, como alergênicos, que ocorre com a interrupção da função da barreira epitelial. Esse transporte do alergênio gastrointestinal pela via paracelular é potencializado pela sensibilização específica dependente de mastócitos<sup>38</sup>.

Tal fenômeno foi reforçado pelo estudo com ratos sensibilizados oralmente com ovoalbumina (OVA) de peso molecular de 45 kDa, seguido de administração de  $\beta$ -lactoglobulina (BLG), proteína com peso molecular de 18 kDa, utilizada como marcador de permeabilidade intestinal. Suas concentrações foram dosadas por ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) e em seguida foi feita sua administração oral. Foram realizados testes com OVA anteriores à administração de BLG. Houve três picos semelhantes de BLG na circulação sanguínea dos animais. Os exames histopatológicos mostraram infiltração da mucosa intestinal por mastócitos em 1 h, edema da vilosidade após 3 h, infiltração de eosinófilos em 6 h, aumento nas células *goblet* em 12 h e atrofia das vilosidades e infiltração de linfócitos em 24 h. Os três picos de BLG no soro sugerem que a absorção intestinal de BLG pode estar relacionada a uma fase mais tardia, assim como a resposta imediata dependente de imunoglobulina E (IgE). A absorção de BLG foi acelerada após a administração de OVA<sup>54</sup>.

Exercícios vigorosos (corrida, dança, esqui, tênis, ciclismo, *squash*, natação) facilitam a absorção de alergênicos alimentares pela mucosa do TGI, provocando ADAIE<sup>55</sup>. A ADAIE tem sido associada a alimentos como cereais, frutos do mar, amendoim, nozes, ovos, leite e alguns vegetais<sup>56</sup>. Existe ainda a anafilaxia dependente de trigo e induzida por exercício (ADTIE), que é uma forma distinta de alergia alimentar, pois os sintomas são caracteristicamente induzidos pelo exercício físico após a ingestão do alimento. Os sintomas mais comuns são urticária, eritema, prurido e dispneia<sup>38</sup>.

Para esclarecer a correlação entre níveis séricos de gliadina e sintomas alérgicos induzidos pelo exercício e aspirina, um estudo conduzido por Matsuo *et al.*<sup>38</sup> avaliou os níveis de gliadina no soro de pacientes com ADTIE, assim como em indivíduos saudáveis durante os testes. Foram coletadas amostras de sangue e determinados os anticorpos IgE para glúten por meio de teste radioalergossorvente (RAST, *radioallergosorbent test*). O grupo avaliado foi dividido em indivíduos com ADTIE e os saudáveis. O teste consistia em provocação por exercício, consumo de trigo, ingestão de aspirina e a combinação dos itens. O exercício na esteira foi realizado 20 a 30 min após o consumo do trigo. O resultado ao associar-se trigo e exercício foi a manifestação dos sintomas citados em 83% dos participantes que têm ADTIE, com quantidade significativa de gliadina sérica encontrada imediatamente após o teste em 66% destes (53 a 216 pg/mL – ELISA). Ao combinarem-se todos os fatores (exercício, trigo e aspirina), todos os indivíduos com ADTIE apresentaram sintomas e 60% deles também aumentaram significativamente os níveis de gliadina sanguíneos.

A análise por *Western blot* – para distinção da gliadina em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ -1, 2 e 5 – com os anticorpos usados para aferição de seus níveis séricos revelou que eles se ligaram a todas as gliadinas. Não houve manifestação de sintomas nos indivíduos saudáveis em nenhum dos testes citados. Entretanto, nesse grupo os níveis de gliadina sérica aumentaram logo após o exercício em três dos quatro controles, mesmo em quantidades inferiores ao grupo com ADTIE. A ingestão de aspirina antes do consumo do trigo também aumentou os níveis de gliadina nos três indivíduos<sup>38</sup>.

O ácido cáprico é um ácido graxo saturado (AGS) no carbono 10, que constitui de 2 a 3% dos

ácidos graxos do leite e seus derivados. O caprato de sódio (C10) altera a permeabilidade paracelular pela alteração dos desmossomos e é usado como um ampliador da absorção de medicamentos. Em um estudo *in vitro* com ratos, o C10 causou dilatação dos desmossomos em 34% das áreas visualizadas, o que permitiu a entrada de moléculas de proteínas, no caso [Cr]ácido etilenodiaminotetracético (EDTA)<sup>44</sup> – com 342 Da –, e polissacarose 15.000 (uma prova proteica de permeabilidade). Ou seja, fatores dietéticos no lúmen podem alterar a permeabilidade dos desmossomos a macromoléculas<sup>53</sup>.

Verificou-se, portanto, que há a possibilidade de que as junções estreitas sejam abertas de forma dinâmica por substâncias lúminais, até mesmo para um grau que permita a passagem de moléculas grandes. Isso implica na possibilidade de uma associação de fatores epiteliais e lúminais no desenvolvimento de inflamação intestinal. A captação paracelular de macromoléculas causa uma sobrecarga de células imunoativas na lâmina própria, o que poderia iniciar uma cascata de sinalização imunológica, resultando em inflamação, alergia alimentar ou outro distúrbio que envolva antígenos<sup>53</sup>.

## ■ Estratégias nutricionais para corrigir a permeabilidade intestinal

A mucosa intestinal representa o tecido de mais rápida proliferação celular em indivíduos saudáveis. O reparo é necessário sempre que houver perda da integridade estrutural e/ou funcional da mucosa<sup>57</sup>. Além das alterações descritas nos atletas, o aumento da permeabilidade gastrointestinal tem sido documentado em pacientes após serem submetidos a quimioterapia, radioterapia e estresse. Nessas condições, devido ao consumo inadequado de nutrientes, seja por ingestão oral, enteral ou parenteral, e/ou pela absorção comprometida, o TGI não é capaz de suportar a rápida regeneração tecidual das células do intestino delgado, o que pode afetar profundamente a integridade da barreira gastrointestinal<sup>58</sup>.

As atuais recomendações nutricionais para atletas de resistência sugerem: tomar líquidos durante o exercício para evitar desidratação e mudanças no equilíbrio de eletrólitos; e manter as taxas de oxidação de CHO e as concentrações sanguíneas de glicose. Para tanto, recomenda-se que as bebidas esportivas tenham concentrações de CHO inferiores a 8%<sup>59</sup>. Além disso, durante exercício intenso é recomendado o consumo de 0,5 l/h de bebidas esportivas, e para aumentar a oxidação de CHO exógenos deve-se consumir glicose aliada à frutose<sup>12</sup>.

O Quadro 2.1 resume alguns dos principais nutrientes envolvidos, direta ou indiretamente, na recuperação, no crescimento, na diferenciação celular da mucosa do TGI e no reequilíbrio da microbiota intestinal saudável.

### Ações integradas com o Programa 5R

Ao reconhecermos os múltiplos fatores responsáveis pelo aumento da permeabilidade intestinal em atletas e suas repercussões bioquímicas e fisiológicas, tanto na saúde intestinal como na sistêmica, é possível traçar estratégias nutricionais complexas de modo a controlar eficientemente o problema, abordando-o desde a sua origem. Tais estratégias devem envolver ações que integrem desde a reposição dos nutrientes envolvidos no *reparo* das células da mucosa, por meio de alimentos e suplementos, até ações mais amplas que simultaneamente procurem: *remover* ou reduzir a presença de fatores estressantes causadores de lesão na mucosa (como antígenos alimentares, patógenos, xenobióticos, substâncias tóxicas ou irritantes), sempre que presentes na dieta ou no ambiente (ver mais detalhes sobre como identificar a presença de substâncias tóxicas e

xenobióticos no Capítulo 3); *recolocar* e/ou estimular a produção de fatores digestórios (como enzimas digestórias e HCl), por meio de condutas dietéticas, uso de chás digestórios ou mesmo pela reposição direta dessas enzimas (bromelina, papaína, lactase, amilase, enzimas proteolíticas e lipolíticas e cloridrato de betaína) sempre que houver necessidade; *reinocular* o trato digestório com bactérias probióticas e seus substratos, os prebióticos, a fim de controlar a disbiose<sup>57</sup>; e *aliviar* (*relieve*) ou atenuar o desconforto agudo nos pacientes com o uso de óleo de lavanda como antiespasmódico do TGI superior e do extrato das flores de camomila e do óleo das folhas de hortelã como antiespasmódicos do TGI inferior. As raízes de alcaçuz, de *tienchi ginseng* e de astrágalo podem ser utilizadas para atenuar sintomas de pirose e indigestão<sup>60</sup>.

## QUADRO 2.1

### Nutrientes envolvidos no reparo da mucosa do trato gastrointestinal (TGI).

**GLUTAMINA.** A glutamina é o aminoácido não essencial mais abundante no corpo. Além de precursora de nucleotídeos, proteínas e glutatona (envolvida na defesa antioxidante), é também uma fonte de energia para os enterócitos e linfócitos. Existem hipóteses de que em situações de depleção nutricional grave ou estresse, a produção de glutamina torna-se ineficiente, transformando-se em um aminoácido condicionalmente essencial e podendo afetar os sistemas orgânicos dependentes de glutamina<sup>63</sup>. A deficiência dietética de glutamina está associada à atrofia e a alterações degenerativas no intestino delgado após lesão, infecção, estresse, cirurgia e radiação<sup>64,65</sup>. Além de seu efeito imunológico direto, a glutamina melhora a função da barreira intestinal, reduzindo a translocação bacteriana, eliminando assim uma importante fonte de infecção<sup>60</sup>. Durante atividades físicas intensas e prolongadas, a rota metabólica da glutamina parece sofrer alterações: ocorre um maior fluxo deste aminoácido para o fígado e para os rins, reduzindo, assim, a disponibilidade de glutamina para as células do sistema imunológico, o que pode contribuir para o aumento da suscetibilidade a infecções, especialmente do trato respiratório superior<sup>67</sup>. Atletas que sofrem de síndrome de *overtraining* podem manter baixos níveis de glutamina durante meses ou anos, o que pode implicar em alterações adversas importantes, especialmente intestinais e nas células do sistema imunológico<sup>68</sup>.

**ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS.** Os papéis fisiológicos principais dos ácidos graxos são como componentes de membrana e como precursores de compostos semelhantes a hormônios denominados eicosanoides. As doenças inflamatórias crônicas caracterizam-se pela resposta do tipo Th1 desregulada e pela produção inadequada de eicosanoides derivados do ácido araquidônico, como prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Existem hipóteses de que os ácidos graxos ômega-3 presentes nos óleos de peixe exerçam uma influência positiva sobre a resposta inflamatória, resultando em graus menores de inflamação e produção de citocinas inflamatórias, regulando o equilíbrio entre Th1 e Th2 e reduzindo PGE<sub>2</sub>, o que estaria relacionado a seus efeitos benéficos comprovados sobre algumas doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide, e também sobre processos alérgicos, como asma e dermatite atópica<sup>66,69</sup>. Trabalhos mais recentes têm demonstrado que o ômega-3 presente no óleo de peixe, rico em ácido graxo eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) e ácido docosaexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*), parece também melhorar a lesão e o processo inflamatório nas doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerativa e a doença de Crohn<sup>69,70-73</sup>, podendo ainda reduzir a dose do anti-inflamatório usado no controle dessas doenças<sup>70</sup>. A literatura científica carece de trabalhos que tenham avaliado o efeito do ômega-3 em atletas com processos inflamatórios intestinais.

**ZINCO.** O zinco está envolvido em mais de 300 reações bioquímicas, envolvendo processos de suporte à vida, como a respiração celular, a reprodução do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), o combate aos radicais livres e a manutenção da membrana celular<sup>74</sup>. O zinco pode regular a síntese e a transcrição de proteínas por meio das proteínas dedos de zinco, reguladoras da expressão gênica, o que o torna importante entre as células de rápido *turn over*, como o epitélio do TGI<sup>75</sup>. A deficiência de zinco é uma situação bastante comum em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais, podendo ser determinante de diversas repercussões na mucosa intestinal de ratos (como ulceração, edema, infiltração de células inflamadas e dilatação de vasos)<sup>76</sup>, correlacionadas ao aumento do estresse oxidativo, uma vez que o zinco é cofator da enzima superóxido dismutase (SOD)<sup>77,78</sup>, e também ao aumento do óxido nítrico<sup>83</sup>. Poucos estudos avaliam a estrutura do TGI em humanos na deficiência de zinco. A maioria dos estudos clínicos tem avaliado os efeitos da suplementação em altas doses na prevenção e no tratamento da diarreia em crianças<sup>75</sup>. Em atletas, níveis plasmáticos de zinco são dependentes da intensidade do exercício, o que pode determinar baixos níveis em corredores e atletas de

*endurance* em treinamento extensivo<sup>78,84</sup>. Além disso, modalidades que adotam uma dieta restritiva em calorias visando melhorar o desempenho do atleta, com baixos teores de proteína e gordura, podem ser responsáveis por um estado subótimo em zinco em 90% dos atletas de *endurance*<sup>74</sup>. Além das alterações de membranas, a deficiência de zinco pode causar outras alterações já reconhecidas, as quais poderão comprometer o desempenho do atleta, como alterações musculares e na função imune<sup>80</sup>.

**VITAMINA A.** A vitamina A desempenha papel central na integridade dos epitélios e na função imune. Com sua deficiência, ocorre redução na divisão e diferenciação celular e no número de células *goblet* nas criptas e vilosidades<sup>79</sup>. Em animais, as alterações histológicas pronunciadas com redução da altura das vilosidades são observadas na deficiência prolongada (> 60 dias)<sup>81</sup>, assim como a lesão das criptas foi mais pronunciada durante a infecção por rotavírus<sup>82</sup>. Em humanos, o pobre *status* de vitamina A tem sido associado ao aumento do risco de mortalidade por infecções respiratórias e diarreia, com prejuízo na função barreira do TGI<sup>83</sup>. Em um estudo placebo-controle com crianças na Índia, observou-se que altas doses de vitamina A resultaram em melhora da função da barreira mucosa, avaliada pelo teste de permeabilidade com lactulose-manitol<sup>84</sup>. A suplementação com vitamina A pode reduzir a prevalência e a gravidade de doenças diarreicas<sup>85</sup>, resultando em significativa redução na mortalidade geral (segundo uma meta-análise<sup>90</sup>, até 30%) e na mortalidade relacionada à diarreia por gastroenterites<sup>85,86</sup>.

**ÁCIDO FÓLICO E VITAMINAS B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>.** A deficiência intracelular de ácido fólico tem sido associada na literatura à incidência de câncer colorretal (CCR), em estudos epidemiológicos e experimentais em humanos e animais<sup>87–89</sup>. Esses estudos foram estimulados pela correlação entre o CCR e a hipometilação do DNA, provocando anormalidades na síntese e no reparo, consideradas o primeiro passo para neoplasia colorretal, e também pelo baixo consumo de frutas e vegetais (nesse caso, não correlacionado ao papel das fibras nestes alimentos). Em um estudo randomizado em humanos com alto risco de CCR pela reincidência de pólipos adenomatosos, suplementados durante 3 meses com 2 mg de ácido fólico por dia, reduziu-se a proliferação das células da mucosa colônica no grupo suplementado com alto risco, sendo que a redução de maior significância se deu na porção luminal mais alta das criptas da membrana<sup>87</sup>. Em outro estudo do tipo coorte<sup>88</sup> realizado com mulheres saudáveis, observou-se significativa relação inversa entre a ingestão dietética de folato e CCR, mas não entre o grupo que recebeu suplemento, divergindo de outro estudo<sup>89</sup> em que o uso de suplemento multivitamínico contendo folato reduziu substancialmente o risco de CCR, ao passo que apenas com a ingestão dietética o efeito foi moderado.

A vitamina B<sub>6</sub> também tem sido relacionada à redução do risco de CCR, de maneira semelhante ao ácido fólico, por estudos epidemiológicos<sup>92</sup>. Além do seu papel na metilação e síntese do DNA, também parece prevenir o desenvolvimento de CCR por meio de múltiplos mecanismos, incluindo supressão da proliferação celular, estresse oxidativo, síntese de óxido nítrico e angiogênese<sup>90</sup>.

As doenças inflamatórias intestinais (DII) estão associadas a aumento na incidência de doenças tromboembólicas, fator relacionado mais recentemente à elevada prevalência de hiper-homocisteinemia nesses pacientes, o que por sua vez está relacionado ao aumento da variante C677T da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) — em especial o genótipo homozigoto termolábil. Essa enzima está envolvida na síntese de 5-metiltetraidrofolato poliglutamato, cuja função é remetilizar a homocisteína, via metionina sintase, etapa também dependente de vitamina B<sub>12</sub>. Em um estudo em humanos com DII<sup>91</sup> observou-se, além da hiper-homocisteinemia, deficiência de ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, sugerindo a necessidade de suplementação dessas vitaminas nas DII, com a finalidade de prevenir a hiper-homocisteinemia, além de displasias e câncer<sup>92</sup>. A deficiência de vitamina B<sub>12</sub> está relacionada a vários fatores nutricionais e de má absorção próprios das DII, como mal-estar, anorexia, requerimento aumentado pela própria inflamação e terapia com sulfassalazina, ao passo que um excessivo requerimento de folato foi relacionado à variante da C677T da MTHFR no genótipo homozigoto termolábil associado às DII<sup>91</sup>.

**ÁCIDO PANTOTÊNICO E VITAMINA C.** O ácido pantotênico está presente em concentrações consideráveis na mucosa intestinal, sendo relatados na literatura seus efeitos positivos na recuperação da mucosa em DII<sup>93</sup> por mecanismo aparentemente relacionado a um bloqueio na conversão a coenzima A<sup>94</sup> e, ainda, por ter efeito sinérgico com a vitamina C<sup>95</sup> na síntese de fibroblastos. Tanto a vitamina C quanto o ácido pantotênico suplementados em coelhos submetidos à anastomose colônica<sup>96</sup> e em humanos<sup>97</sup> favoreceram o processo de recuperação do ferimento, ao mesmo tempo em que foram observadas alterações nos níveis de Fe, Zn, Cu, Mn e Mg durante a cicatrização, elementos estes envolvidos na síntese do colágeno<sup>96,97</sup>.

**PROBIÓTICOS.** A microbiota intestinal é capaz de exercer influência na bioquímica e na fisiologia do hospedeiro, determinando a atividade enzimática do conteúdo intestinal, a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e regulando o potencial redox no conteúdo intestinal<sup>98,99</sup>. As bactérias



probióticas, como os lactobacilos e as bifidobactérias, são caracterizadas por promoverem benefícios à saúde humana por meio da modulação da mucosa e imunidade sistêmica, proporcionando equilíbrio nutricional e microbiano no TGI<sup>100</sup>. Entretanto, vários fatores podem afetar a composição da microbiota, tais como idade, necessidade nutricional e estado imunológico, uso de antibióticos, estresse, consumo de álcool, pH do intestino e tempo de trânsito intestinal, assim como a ingestão de prebióticos (tais como inulina, oligossacarídeos, lactulose e amido resistente). A produção de ácidos láctico e acético reduz o pH intestinal, o qual restringe ou impede o crescimento de vários patógenos e bactérias putrefativas<sup>98,101</sup>. Uma meta-análise<sup>102</sup> comprovou que os probióticos podem ser úteis na prevenção de diarreia associada ao uso de antibióticos, ao passo que vários outros estudos<sup>103,104</sup> têm relatado efeitos positivos em outros tipos de diarreias, agudas e crônicas, e em DII, como na colite ulcerativa e na pouchite<sup>105</sup>. Um dos poucos trabalhos na literatura<sup>106</sup> que relaciona atletas fatigados e probióticos avaliou o efeito da suplementação durante 1 mês com *Lactobacillus acidophilus*, detectando um aumento significativo ( $p = 0,01$ ) na secreção de interferona-gama (IFN- $\gamma$ ) das células T a níveis semelhantes aos de atletas saudáveis e também um aumento significativo ( $p = 0,03$ ) na concentração de IFN- $\gamma$  na saliva, demonstrando a capacidade dos probióticos em aumentar a concentração de IFN- $\gamma$  na mucosa.

**PREBIÓTICOS.** A mudança no perfil da microbiota pode ser afetada pela ingestão de prebióticos, os quais favorecem o aumento substancial dos lactobacilos e das bifidobactérias e suas atividades metabólicas<sup>98</sup>. Entre os produtos de fermentação dos prebióticos pela ação da microbiota no cólon destacam-se os AGCC, como acetato, propionato e butirato, os quais parecem ser efetivamente absorvidos e utilizados como substrato energético pelas células da mucosa (especialmente o butirato), estimulando a absorção de sais e água, o crescimento de células epiteliais e a motilidade intestinal<sup>97,98</sup>. Juntamente com a produção dos AGCC, há uma redução do pH do cólon, condição capaz não só de influenciar o crescimento microbiano, mas também de favorecer substancialmente a absorção de minerais, especialmente Ca, Mg, Fe, Cu e Zn<sup>106–109</sup>. Além disso, os prebióticos favorecem o aumento da absorção intestinal de minerais pelo aumento da altura das criptas e do número de células epiteliais da mucosa e também pelo estímulo à expressão de proteínas celulares no segmento colorretal, como a proteína ligadora do cálcio calbindina-D9-k<sup>110</sup> (também regulada por fatores de transcrição, como o receptor de vitamina D e Cdx2<sup>111</sup>) e as proteínas de ligação ao ferro<sup>109</sup>. Os prebióticos têm sido menos extensivamente estudados do que os probióticos nas DII e menos ainda em atletas; entretanto, podem tornar-se uma opção ideal de tratamento devido à capacidade de aumentar os lactobacilos e as bifidobactérias eficientemente e com menor custo<sup>112</sup>.

Todas essas cinco ações aplicadas em conjunto fazem parte do suporte nutricional de reabilitação da função do TGI conhecido na Nutrição Funcional como *Programa 5R: reparar, remover, recolocar, reinocular e aliviar*<sup>57,60</sup>. Tais ações, aplicadas de maneira integrada, contribuem para o restabelecimento da saúde intestinal de uma maneira profunda e eficiente, devendo integrar o protocolo terapêutico dos nutricionistas que lidam com atletas que se queixam de distúrbios gastrintestinais.

### Questionário de rastreamento metabólico

Na prática nutricional, quer seja ela clínica ou não, o nutricionista pode utilizar-se de várias ferramentas que permitam o controle da evolução de seus pacientes e/ou clientes, e que também possibilitam retorno qualitativo e quantitativo.

Os métodos de avaliação da ingestão alimentar são utilizados para detectar-se os alimentos e os nutrientes consumidos por uma população ou mesmo por indivíduos, sendo de grande importância em estudos epidemiológicos para a averiguação e/ou constatação de associações entre o consumo de determinados alimentos e nutrientes e o desenvolvimento de doenças ou ainda para sua prevenção ou melhora.

A observação é sempre apontada como a base de toda ciência e a organização da observação pode resultar em respostas mais exatas para a solução de vários problemas. Quando se pensa em saúde e nutrição, estas respostas refletem uma melhor qualidade de vida. A utilização de um questionário pode auxiliar na obtenção de dados relevantes sobre o estado de saúde dos pacientes. O uso de um questionário autoaplicável para investigar a história médica deixa o

paciente mais à vontade e demanda um tempo de aplicação inferior quando comparado com o questionamento direto durante entrevista verbal. Por outro lado, podem ocorrer erros de interpretação, erros de acurácia, omissões de informações, esquecimentos; no entanto, de um modo geral, a eficiência das informações obtidas equivale à dos questionamentos realizados durante o diálogo entre paciente e profissional<sup>1</sup>.

Na Nutrição Funcional, a utilização de ferramentas para a identificação dos déficits ou superávits de nutrientes é muito importante para revelar desequilíbrios funcionais e hipersensibilidades alimentares<sup>61</sup>. Entre essas ferramentas, destaca-se o questionário de rastreamento metabólico, que permite uma avaliação de rápida aplicação, vantagem que predispõe à maior participação e adesão, além de ser simples e de baixo custo. Esse instrumento foi desenvolvido a partir do questionário de rastreamento do programa de rejuvenescimento criado por Jeffrey Bland. Para seu delineamento foram analisadas diversas ferramentas de medição e o enfoque principal apresentado foi a correlação da história médica do paciente e seus exames físicos e bioquímicos. O questionário do programa de rejuvenescimento possui correspondência com outra ferramenta de rastreamento, a *Medical Outcomes Survey* (MOS), desenvolvida pelo New England Medical Center. A MOS é utilizada para avaliar qualidade de vida e saúde de indivíduos e já é um método de referência validado<sup>62</sup>.

Portanto, o questionário de rastreamento metabólico permite, além das vantagens supracitadas, a oportunidade de “ilustrar” ao paciente a sua evolução durante o tratamento nutricional, fato de grande importância para a sua adesão ao tratamento. Nesse questionário, a avaliação é realizada pelo próprio paciente e apenas codificada pelo profissional, uma vez que a mensuração de alguns sintomas e sinais se refere ao que o indivíduo sente e como ele se observa, o que gera resultados sobre sua evolução no decorrer do tratamento.

Essa ferramenta procura auxiliar a identificação dos sintomas relacionados às hipersensibilidades alimentares e/ou ambientais. As respostas são preenchidas pelo paciente de maneira subjetiva, a fim de relatar os últimos sinais e sintomas transcorridos em certo intervalo de tempo (30, 45 ou 60 dias). A conduta deve ser sempre individualizada e o indicativo da presença de hipersensibilidades pode ser associado à presença marcante nas áreas de maior pontuação. É importante observar que, independentemente da pontuação final, é necessário verificar a distribuição de pontos em cada seção (cabeça, olhos, ouvidos, nariz, boca/garganta, pele, coração, pulmões, trato digestório, articulações/músculos, energia/atividade, mente e emoções). Essa ferramenta de interpretação subjetiva, porém muito útil ao nutricionista, foi elaborada com permissão do Institute for Functional Medicine e tem os direitos reservados à Sociedade Brasileira de Nutrição Funcional.

## ► Referências bibliográficas

1. Peters H, Wiersma WC, Akkermans LM et al. Gastrointestinal mucosal integrity after prolonged exercise with fluid supplementation. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(1).
2. Van Nieuwenhoven MA, Vriens BE, Brummer RJ et al. Effect of dehydration on gastrointestinal function at rest and during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000a;83:578-84.
3. Simons SM, Shaskan GG. Gastrointestinal problems in distance running. *International SportMed Journal.* 2005;6(3):162-70.
4. Gil SM, Yazaki E, Evans DF. Aetiology of running-related gastrointestinal dysfunction – how far is the finishing line? *Sports Med.* 1998;26(6):365-78.

5. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer R-JM. Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91:429-34.
6. Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:533-8.
7. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ et al. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol*. 1997;82(2):571-6.
8. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F et al. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:675-83.
9. Ryan AJ, Chang R-T, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28(6):698-705.
10. Barbieri D. Organização geral da mucosa intestinal e seus aspectos morfofuncionais. In: Barbieri D. Doenças gastroenterológicas em pediatria. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu; 1996. p. 26-32.
11. Kellum JA, Song M, Li J. Extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Critical Care*. 2004;8:331-6.
12. Oliveira EP, Burini RC. Food-dependent, exercise-induced gastrointestinal distress. *J Int Soc Sports Nutr*. 2011;28:12.
13. Lambert GP, Broussard LJ, Mason BL et al. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. *J Appl Physiol*. 2001;90:2075-80.
14. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology*. 2004;100:434-9.
15. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation – anatomy and physiology. *Sur Clin North Am*. 1997;77:289-306.
16. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg*. 1996;20:411-17.
17. Marik PE. Renal dose norepinephrine! *Chest*. 2004;126:335-7.
18. Shnermann J. Exercise. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2002;283:2-6.
19. Jakob SM. Splanchnic blood flow in low-flow states. *Anesth Analg*. 2003;96:1129-38.
20. Ackland G, Grocott MPW, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care*. 2000;4:269-81.
21. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation – anatomy and physiology. *Surg Clin North Am*. 1997;77(2):289-306.
22. Macareno RSS, Takahagi RV, Bardella LC et al. Estudo da ação do extrato de Ginkgo biloba e amido hidroxietílico hipertônico na atenuação de alterações decorrentes de isquemia e reperfusão de órgãos esplâncnicos em ratos. *Acta Cir Bras*. 2001;16:139-45.
23. Venkatraman JT, Feng X, Pendergast D. Effect of dietary fat and endurance exercise on plasma cortisol, prostaglandin E<sub>2</sub>, interferon-gamma and lipid peroxides in runners. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:529-36.
24. Peters HP, Akkermans LM, Bol E et al. Gastrointestinal symptoms during exercise: the effect of fluid supplementation. *Sports Med*. 1995;20:65-76.
25. Lambert GP, Gisolfi CV, Berg DJ et al. Hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress. *J Appl Physiol*. 2002;92:1750-61.
26. Lim CL, Mackinnon LT. The roles of exercise-induced immune system disturbances in the pathology of heat stroke: the dual pathway model of heat stroke. *Sports Med*. 2006;36:39-64.
27. Lambert GP. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004;32:185-90.



28. Maresh CM, Gabaree-Boulant CL, Armstrong LE et al. Effect of hydration status on thirst, drinking, and related hormonal responses during low intensity exercise in the heat. *J Appl Physiol*. 2004;97:39-44.
29. Ryan AJ, Lambert GP, Shi X et al. Effect of hypohydration on gastric emptying and intestinal absorption during exercise. *J Appl Physiol*. 1998;84:1581-8.
30. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20.
31. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-40.
32. Rajilic'-Stojanovic' M, Smidt H, De Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol*. 2007;9:2125-36.
33. Logan AC, Rao AV, Irani D. Chronic fatigue syndrome: lactic acid bacteria may be of therapeutic value. *Medical Hypotheses*. 2003;60(6):915-23.
34. Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev*. 2004;9:180-97.
35. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53:1-4.
36. Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends in Microbiology*. 2004;12:562-7.
37. Demeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A et al. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(4):385-96.
38. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:461-6.
39. Hadara S, Horikawa T, Ashida M et al. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol*. 2001;145:336-9.
40. Davies NM. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal permeability. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:302-20.
41. Shoor S. Athletes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, coxibs and the gastrointestinal tract. *Current Sports Medicine Reports*. 2002;1:107-15.
42. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer R-JM. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Mot*. 1999;11:431-9.
43. Van Nieuwenhoven MA, De Swart EA, Van Eisk HM et al. Effects of pre- and post-absorptive factors on the lactulose/rhamnose gut permeability test. *Clin Sci*. 2000b;98:349-53.
44. Fahadi A, Banan A, Fields J et al. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *Gastroenterology and Hepatology*. 2003;18:479-97.
45. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002;346:1978-88.
46. Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. Ultra-endurance exercise and oxidative damage: implications for cardiovascular health. *Sports Med*. 2006;36:429-41.
47. Melanson SEF, Green SM, Wood MJ et al. Elevation of myeloperoxidase in conjunction with cardiac-specific markers after marathon running. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:888-93.
48. Krack A, Sharma R, Figulla HR et al. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2368-74.
49. Yamada T, Grisham MB. Role of neutrophil-derived oxidants in the pathogenesis of intestinal inflammation. *Journal of Molecular Medicine*. 1991;69:988-94.
50. Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within. *Cancer Cell*. 2004;6:203-8.
51. Menconi MJ, Salzman AL, Unno N et al. Acidosis induces hyperpermeability in Caco-2BBe cultured intestinal epithelial monolayers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1997;272:G1007-G1021.

52. Unno N, Menconi MJ, Salzman AL et al. Hyperpermeability and ATP depletion induced by chronic hypoxia or glycolytic inhibition in Caco 2BBE monolayers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1996;270:G1010-G1021.
53. Soderholm JD, Oman H, Blomquist L et al. Reversible increase in tight junction permeability to macromolecules in rat ileal mucosa *in vitro* by sodium caprate, a constituent of milk fat. *Digestive Diseases and Sciences.* 1998;43(7):1547.
54. Sakamoto Y, Ohtsuka T, Yoshida H et al. Time course of changes in the intestinal permeability of food-sensitized rats after oral allergen challenge. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9(1):20-4.
55. Loibl M, Schwarz S, Ring J et al. Definition of an exercise intensity threshold in a challenge test to diagnose food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy.* 2009;64:1560-1.
56. Porcel S, Sanchez AB, Rodriguez E et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to pistachio. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:71-3.
57. Lukaczer D. The “4R” Program. In: Institute for Functional Medicine. *Textbook of Functional Medicine.* Gib Harbor: The Institute for Functional Medicine; 2005. p. 462-8.
58. MacFie J. Enteral *versus* parenteral nutrition: The significance of bacterial translocation and gut-barrier function. *Nutrition.* 2000;16:606-11.
59. Jeukendrup AE, Moseley L. Multiple transportable carbohydrates enhance gastric emptying and fluid delivery. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20:112-21.
60. Mullin GE. *Integrative gastroenterology.* New York: Oxford University Press; 2011.
61. Veltrini VC. Avaliação qualitativa de questionários de saúde utilizados em consultórios odontológicos de Bauru e região [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
62. Carvalho G. Sistema imune. Alergia Alimentar. In: Paschoal V, Naves A, Fonseca ABL. *Nutrição clínica funcional: dos princípios à prática clínica.* São Paulo: Valéria Paschoal Editora; 2007. p. 73-112.
63. Barndregt K, Soeters P. Suporte nutricional. In: Gibney MJ et al. *Nutrição clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 106-21.
64. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res.* 1990;48:383-91.
65. Soeters PB, Van De Poll MC, Van De Mert WG et al. Aminoacid adequacy in pathophysiological states. *J Nutr.* 2004;34:1575S-82S.
66. Yaqoob P, Calder PC. O sistema imune inflamatório. In: Gibney MJ et al. *Nutrição e metabolismo.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 257-76.
67. Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J. Neuroendocrine and nutritional aspects of overtraining. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:359-68.
68. Rowbottom DG. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med.* 1996;21:80-97.
69. Honeyman J, Gaete AM, Atalah SE. Ácidos grasos omega-3 y atopia. *Rev Chil Pediatr. Out.* 2006;77:523-6.
70. Stenson WF, Cort D, Rodgers J et al. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med.* 1992;116:609-14.
71. Bjorkkjaer T, Brunborg LA, Arsian G et al. Reduced joint pain after short-term duodenal administration of seal oil in patients with inflammatory bowel disease: comparison with soy oil. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:1088-94.
72. Bjorkkjaer T, Brun JG, Valen M et al. Short-term duodenal seal oil administration normalised n-6 to n-3 fatty acid ratio in rectal mucosa and ameliorated bodily pain in patients with inflammatory bowel disease. *Lipids Health Dis.* 2006;20:1-6.
73. Meister D, Ghosh S. Effect of fish oil enriched enteral diet on inflammatory bowel disease tissues in organ

- culture: differential effects on ulcerative colitis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:466-72.
74. Micheletti A, Rossi R, Rufini S. Zinc status in athletes: relation to diet and exercise. *Sports Med*. 2001;31:577-82.
  75. Duggan C, Gannon J, Walker WA. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:789-808.
  76. Mengheri E. *Bifidobacterium animalis* protects intestine from damage induced by zinc deficiency in rats. *J Nutr*. 1999;129:2251-7.
  77. Sturniolo GC, Mestriner C, Lecis PE et al. Altered plasma and mucosal concentrations of trace elements and antioxidants in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:644-9.
  78. Virgili F, Canali R, Figus E et al. Intestinal damage induced by zinc deficiency is associated with enhanced CuZn superoxide dismutase activity in rats: effect of dexamethasone or thyroxine treatment. *Free Radic Biol Med*. 1999;26:1194-201.
  79. Cordova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Bioheav Rev*. 1995;19:39-45.
  80. Cui L, Okada A. Nitric oxide and manifestations of lesions of skin and gastrointestinal tract in zinc deficiency. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000;3:247-52.
  81. Warden RA, Strazzari MJ, Dunkley PR et al. Vitamin A deficient rats have only mild changes in jejunal structure and function. *J Nutr*. 1996;126:1817-26.
  82. Ahmed F, Jones DB, Jackson AA. The interaction of vitamin A deficiency and rotavirus infection in the mouse. *Br J Nutr*. 1990;63:363-73.
  83. Thurnham DI, Northrop-Clewes CA, McCullough FS et al. Innate immunity, gut integrity, and vitamin A in Gambian and Indian infants. *J Infect Dis*. 2000;182:S23-8.
  84. McCullough F, Northrop-Clewes C, Thurnham D. The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:289-93.
  85. Ghana Vast Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions, and child mortality. *Lancet*. 1993;342:7-12.
  86. Fawzi W, Chalmers T, Herrera M, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 1993;269:898-903.
  87. Khosraviani K, Weir HP, Hamilton P et al. Proliferation in high risk patients for colon cancer. Effect of folate supplementation on mucosal cell. *Gut*. 2002;51:195-9. Disponível em [www.gut.bmj.com](http://www.gut.bmj.com). Acesso em 10/02/2007.
  88. Zhang SM, Moore SC, Lin J et al. Folate, vitamin B6, multivitamin supplements, and colorectal cancer risk in women. *Am J Epidemiol*. 2006;163:108-15.
  89. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 1998;129:517-24.
  90. Matsubara K, Komatsu S, Oka T et al. Vitamin B6-mediated suppression of colon tumorigenesis, cell proliferation, and angiogenesis [review]. *J Nutr Biochem*. 2003;14:246-50.
  91. Mahmud N, Molloy A, McPartlin J et al. Increased prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T variant in patients with inflammatory bowel disease, and its clinical implications. *Gut*. Sep. 1999;45:389-94.
  92. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:29-32.
  93. Vaxman F, Chalkiadakis G, Olender S et al. Improvement in the healing of colonic anastomoses by vitamin B5 and C supplements. Experimental study in the rabbit. *Ann Chir*. 1990;44:512-20.
  94. Vaxman F, Olender S, Lambert A et al. Can the wound healing process be improved by vitamin

supplementation? Experimental study on humans. Eur Surg Res. 1996;28:306-14.

95. Henrich M. [Duodenal lesions produced by pantothenic acid deficiency in animal experiments (author's transl)]. Res Exp Med. 1979;176:107-16.
96. Ellestad-Sayed JJ. Pantothenic acid, coenzyme A, and human chronic ulcerative and granulomatous colitis. Am J Clin Nutr. 1976;29:1333-8.
97. Lacroix B. Role of pantothenic and ascorbic acid in wound healing processes: *in vitro* study on fibroblasts. Int J Vitam Nutr Res. 1998;58:407-13.
98. Saron MLG, Sgarbieri VC, Lerayer ALS. Prebióticos: efeitos benéficos à saúde humana. J Brazilian Soc Food Nutr. Dez. 2005;30:117-30.
99. Chow J. Probiotics: an overview of beneficial effects. J Ren Nutr. 2002;12:76-86.
100. Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. Symposium: probiotic bacteria: implications for human health. J Nutr. 2000;130:384S-390S.
101. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am J Clin Nutr. 1999;9:1052-7S.
102. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ. Jun. 2002;324:1361.
103. Jenkins B et al. Probiotic review of their role in specific clinical scenarios. Nutr In Clinical Practice. 2005;20:262-70.
104. Chermesh I, Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005? World J Gastroenterol. 2006;12:853-57.
105. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2003;124:1202-9.
106. Clancy RL, Gleeson M, Cox A et al. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of Lactobacillus acidophilus. Br J Sports Med. 2006;40:351-4.
107. Francisco A. Propriedades funcionais das fibras. In: Damião AOMC et al. Fibras, prebióticos e probióticos. São Paulo: Série de Publicações ILSI Brasil: Alimentos com propriedades funcionais e/ou de saúde; 2005. p. 35-58.
108. Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, Van Den Heuvel EG et al. Effects of prebiotics on mineral metabolism. Am J Clin Nutr. 2001;73:459S-64S.
109. Damião AOMC. Prebióticos: efeito sobre o metabolismo mineral. In: Damião AOMC et al. Fibras, prebióticos e probióticos. São Paulo: Série de Publicações ILSI Brasil: Alimentos com propriedades funcionais e/ou de saúde; 2005. p. 13-21.
110. Ohta A et al. Dietary fructooligosaccharides prevent osteopenia after gastrectomy in rats. J Nutr. 1998;128:106-10.
111. Fukushima A, Ohta A, Sakai K et al. Expression of calbindin-D9k, VDR and Cdx-2 messenger RNA in the process by which fructooligosaccharides increase calcium absorption in rats. J Nutr Sci Vitaminol. 2005;51:426-32.
112. MacFarlane S, MacFarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:701-14.

# Exposição Tóxica e Destoxificação em Atletas e Praticantes de Atividade Física

Vilma S. Pereira Panza e Viviane Ferri Ross Perucha



## ► Introdução

As interações entre a exposição a xenobióticos e o exercício físico, assim como seus efeitos na saúde e *performance* de atletas, representam uma questão ainda pouco explorada na Ciência do Esporte<sup>1-5</sup>. Em razão disso, restrito também é o conhecimento quanto ao impacto dessas relações nas necessidades nutricionais desses indivíduos.

Os trabalhos que investigaram as interações entre exposição tóxica ambiental e atividade física se limitaram ao estudo dos efeitos da inalação de poluentes do ar durante o exercício<sup>1-4</sup>. No entanto, além da inalação de toxinas ambientais, outras formas de exposição tóxica crônica podem ser identificadas no meio atlético, tais como: a deposição e a absorção cutânea de pesticidas nos treinos ao ar livre – o que é potencializado pela sudorese<sup>5</sup>; a ingestão de elevadas quantidades de cereais e frutas (principais fontes de carboidrato [CHO] na dieta) cultivados com agrotóxicos; o consumo diário de suplementos nutricionais contendo corantes, flavorizantes, conservantes e outros aditivos químicos; e ainda a produção de endotoxinas<sup>6,7</sup>.

O processo de destoxificação de xenobióticos – substância química estranha, de origem interna ou externa, e em geral danosa aos sistemas biológicos – no organismo pode representar significativa utilização de nutrientes essenciais<sup>8,9</sup>, desviados não somente da manutenção das funções vitais, como também do atendimento das exigências fisiológicas e metabólicas associadas

ao esforço físico. Dentre esses nutrientes estão, por exemplo, as vitaminas do metabolismo energético, tiamina, riboflavina e niacina, e notadamente os compostos antioxidantes, cuja demanda é aumentada durante o processo de destoxificação<sup>8-10</sup>. Vale ressaltar que o estresse oxidativo é um dos principais mecanismos por meio dos quais diversas toxinas exercem seus efeitos deletérios no organismo<sup>3,4,8</sup>.

Assim, é fundamental que o planejamento dietético de atletas, principalmente aqueles que treinam ao ar livre, sempre inclua uma boa quantidade e variedade de alimentos funcionais que possam otimizar a destoxificação de xenobióticos, o que, sem dúvida, favorecerá os eventos celulares relacionados à saúde e à *performance* esportiva. No entanto, é importante considerar que todas as estratégias funcionais aplicadas à prática esportiva, como, por exemplo, a dieta de destoxificação, devem ser ajustadas ao padrão de treinamento e às necessidades nutricionais do atleta. É de responsabilidade do nutricionista identificar o momento ideal para aplicação desse tipo de intervenção, respeitando as características individuais do atleta, determinadas pela interação entre sua genética, ambiente e estilo de vida.

## ► Exposição tóxica ambiental e suas implicações na saúde humana

### ■ Toxinas ambientais e fontes de contaminação

A exposição da população mundial a toxinas ambientais, tais como matéria particulada (MP), inseticidas, agrotóxicos e outros, veiculadas por meio do ar, da água e de alimentos etc., tem crescido constantemente desde a Segunda Guerra Mundial, em razão dos avanços tecnológicos nos processos de produção agrícola e industrial. Por outro lado, o início do século XXI tem sido marcado por intensa preocupação por parte das autoridades mundiais em saúde e meio ambiente com relação à extensão da exposição ambiental aos compostos tóxicos e agravos à saúde e ao meio ambiente<sup>8,11</sup>.

Dentro do grande espectro de contaminantes ambientais de maior efeito deletério à saúde, destacam-se os *poluentes orgânicos persistentes* (POP). Esses compostos são caracterizados por conterem carbono na sua estrutura química e serem capazes de persistir por longos períodos no meio ambiente, podendo levar até um século para serem biodegradados. Outra característica importante dos POP, que lhes confere grande toxicidade em relação ao ser humano e ao meio ambiente, diz respeito a sua propriedade lipofílica, o que os torna capazes de acumular-se nos tecidos gordurosos (como tecido adiposo, glândulas e vísceras) tanto em seres humanos como em animais, favorecendo assim a permanência na cadeia alimentar<sup>8,11,12</sup>.

Estima-se que, desde a Segunda Guerra Mundial, cerca de 80.000 POP tenham sido lançados ao ambiente, entre os quais se destacam 12 compostos, classificados como *the dirty dozen* (os doze sujos) por se constituírem em poderosas ameaças à saúde humana e à vida selvagem, devendo portanto ter seu uso proibido ou restrito, conforme preconiza o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA). Fazem parte dessa lista nove inseticidas (entre eles o diclorodifeniltricloroetano [DDT]), além de substâncias aplicadas na indústria, como os bifenis policlorados (PCB, *polychlorinated biphenyls*) e subprodutos da combustão, destacando-se entre eles as dioxinas<sup>12,13</sup>. Em 2001, em Estocolmo, na Suécia, vários países (entre eles o Brasil) assinaram um acordo para banimento imediato da utilização de 11 itens da lista; entretanto, muitos países continuam utilizando-os até hoje<sup>13</sup>.

Outro importante grupo de contaminantes orgânicos persistentes são os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), caracterizados por possuírem dois ou mais anéis aromáticos com grande potencial mutagênico e carcinogênico e serem capazes de agir diretamente, ou após sofrerem biotransformação metabólica, com o ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) celular. Tais compostos são produzidos pela combustão de material orgânico (particularmente proveniente da exaustão de motores a diesel e a gasolina), queima de carvão, fumaça de cigarro, plantas de incineração e vários processos industriais<sup>13-15</sup>. A exposição humana aos HAP dá-se por meio da contaminação ambiental presente em água, ar, solo e plantas, podendo dessa forma contaminar frutas, hortaliças, grãos, carnes e óleos vegetais<sup>14,15</sup>. A ubiquidade desses compostos constitui uma ameaça a toda a população, entretanto, indivíduos que trabalham ou residem próximo a ambientes onde há ativa produção de HAP (p. ex., fábricas, ruas movimentadas etc.) estão submetidos a um maior risco<sup>14</sup>.

Desde 1950, epidemiologistas têm estudado os efeitos danosos à saúde em populações expostas a POP, destacando-se a ocorrência de comprometimentos nos sistemas nervoso, reprodutor, endócrino e imunológico, além de ações carcinogênicas<sup>11,16</sup>. Episódios de contaminação ambiental por POP ocorreram na região dos Grandes Lagos nos EUA, afetando o desenvolvimento físico e cognitivo de filhos de mães consumidoras de peixes contaminados por DDT e PCB<sup>11</sup>.

Certos POP, tais como as dioxinas, os PCB, os inseticidas organoclorados e os HAP, são reconhecidos como disruptores hormonais devido à ação hormonal e anti-hormonal, tendo como órgãos-alvos as mamas, os ovários, os testículos, a tireoide e o cérebro<sup>12,16,17</sup>. Tem sido proposto que os disruptores hormonais atuam inibindo a síntese ou o catabolismo hormonal, e não no bloqueio ou estímulo de receptores, como se acreditava até pouco tempo<sup>17</sup>.

Os ftalatos – plastificantes adicionados ao policloreto de vinila (PVC, *polyvinyl chloride*) com finalidade de conferir flexibilidade e durabilidade a diversos tipos de plástico – são também contaminantes ambientais persistentes reconhecidos como disruptores hormonais<sup>16-18</sup>. Estudos em animais sugerem que esses compostos são capazes de interferir na diferenciação sexual, possivelmente por suprimir a síntese da testosterona<sup>16</sup>. Possíveis efeitos tóxicos dos ftalatos em seres humanos têm sido investigados, especialmente em crianças<sup>17,18</sup>. Pesquisas têm relacionado o aumento do consumo de produtos sintéticos e inseticidas nos últimos 70 anos ao aumento da incidência de câncer de mama, endometriose e síndrome testicular disgênica, como hipospadia, criptorquidia e redução da contagem de espermatozoides<sup>17</sup>.

Paradoxalmente, os mesmos alimentos que são consumidos para a manutenção da saúde podem também se constituir em importantes fontes/veículos de POP<sup>14,15,19-23</sup>. Os alimentos podem conter, por exemplo, uma significativa concentração de HAP, cuja origem pode ser resultante da contaminação ambiental (ar, solo e água) e/ou do seu contágio durante o cozimento, especialmente em processos de defumação e torrefação<sup>14,15</sup>.

Em razão de sua característica lipofílica, em geral, os alimentos mais contaminados por POP são aqueles com alto conteúdo proteico e lipídico, como carnes, aves, peixes, ovos, leites e seus derivados<sup>13,19-24</sup>. Entre estes, os peixes têm recebido especial atenção, especialmente pelo seu potencial efeito tóxico ao feto, determinado pela contaminação por mercúrio e também por dioxinas e PCB<sup>19-23</sup>.

As entidades norte-americanas Food and Drug Administration (FDA) e Environmental Protection Agency (EPA)<sup>19</sup> recomendam que o consumo de peixe e frutos do mar por grupos



vulneráveis (mulheres que podem engravidar, gestantes, lactantes e crianças pequenas) seja limitado em 350 g semanais (refeições médias) para espécies com menor conteúdo de mercúrio (como camarão, salmão, atum branco em lata, pescada-polaca e peixe-gato). Sugerem ainda que esses indivíduos evitem o consumo de peixes e frutos do mar com alto teor de mercúrio (como tubarão, peixe-espada, cavala, filé de atum branco/albacora e peixe-batata).

Estudos que avaliaram a qualidade do pescado brasileiro de diversas espécies marinhas e de água doce, comercializado na Companhia de Entrepósitos e Armazéns Gerais de São Paulo (CEAGESP), encontraram resultados bastante inferiores aos limites máximos toleráveis para mercúrio, conforme determinado pela legislação brasileira, inclusive para algumas espécies de origem da Amazônia<sup>20,21</sup>. Entre as espécies com menor teor de mercúrio avaliadas nesses estudos destacam-se: tilápia, lambari, curimatá, sardinha, pescada-foguete, corvina, peixe-porco e outras espécies<sup>21</sup>. O dourado e a traíra, embora se tenham mostrado dentro dos limites recomendados pela legislação, acusaram os maiores teores de mercúrio<sup>21</sup>. Por outro lado, avaliando a qualidade de seis espécies de cação, igualmente obtidas na CEAGESP, Morales-Aizpurúa *et al.*<sup>22</sup> constataram que 54% das amostras apresentavam teor de mercúrio acima do tolerado. Em trabalho de Yallouz *et al.*<sup>23</sup>, a qualidade do atum sólido enlatado e comercializado no Rio de Janeiro obteve a aprovação de apenas um fornecedor (cuja procedência era brasileira) entre os cinco outros analisados.

Em conjunto, esses resultados sugerem que, no que concerne à contaminação por mercúrio, a qualidade do pescado brasileiro ainda necessita de rigoroso controle. Além disso, há necessidade também de estudos que avaliem os teores de outros contaminantes, como as dioxinas e os PCB, nos peixes e frutos do mar no Brasil.

## ► Avaliação da carga tóxica total

Ao se avaliarem os riscos de exposição tóxica de um indivíduo, deve-se considerar o conceito da carga tóxica total a qual ele vem sendo submetido ou a que foi exposto em algum momento de sua vida, já que muitas toxinas têm efeito cumulativo e podem agir em sinergia umas com as outras, afetando a fisiologia interna e, assim, determinando/contribuindo na manifestação de doenças ou morte<sup>8</sup>. Isso significa que, mesmo em baixas concentrações, o tempo de exposição ao químico pode ter grande influência na magnitude do comprometimento orgânico. Além disso, a exposição a múltiplos xenobióticos pode potencializar seus efeitos tóxicos, muitas vezes superiores aos efeitos de quando há exposição de cada um dos químicos isoladamente<sup>8,13,25</sup>.

Assim sendo, compreende-se que as condições e o estilo de vida atual ou pregresso do indivíduo, incluindo saúde, habitação, trabalho, lazer, alimentação etc., podem oferecer valiosas informações quanto à natureza e extensão de potenciais exposições a toxinas. Nesse sentido, quando se procura avaliar a carga tóxica total, especialmente em atletas, diversos aspectos relacionados diretamente ou não ao treinamento devem ser investigados de maneira cuidadosa, tais como: tipo, intensidade e duração dos exercícios; ambientes de realização dos treinos; alimentação e hidratação (qualidade, quantidade, acondicionamento, higiene etc.); suplementação; condições clínicas (lesões, *overtraining*, disbiose intestinal, infecções etc.); medicamentos etc.<sup>1-7,14,15,26-31</sup>.

Algumas das potenciais vias/mecanismos de exposição tóxica que têm sido identificadas particularmente, na população de esportistas serão abordadas a seguir.



## ► Exposição tóxica na prática esportiva

### ■ Exercício e exposição tóxica: de onde vem a “sujeira”?

A prática de exercícios físicos pode estar associada à exposição a um grande número de xenobióticos. Entre eles, estão as toxinas de origem externa (exotoxinas), tais como: poluentes do ar, agrotóxicos, aditivos alimentícios, medicamentos, inalantes biológicos (algas, pólen, fungos), entre outros fatores ambientais<sup>1-5,32</sup>. Outra possível fonte de exposição tóxica para o atleta pode ter origem interna, ou seja, ser produzida dentro do próprio organismo (endotoxinas), em situações de infecção por fungos, bactérias ou parasitas intestinais<sup>6,7,27-31</sup>. As endotoxinas podem consistir em produtos do metabolismo desses microrganismos ou mesmo em algum de seus constituintes estruturais. As atividades deletérias das endotoxinas são particularmente importantes quando há aumento na permeabilidade intestinal<sup>28,29</sup>, um evento típico em situação de disbiose intestinal (ver Capítulo 2). Além disso, a ação danosa de endotoxinas no organismo do atleta pode ser favorecida por condições associadas ao próprio exercício<sup>6,7,27-30</sup>, conforme será discutido adiante.

A maior preocupação de pesquisadores com relação à inalação de poluentes do ar, tais como ozônio (O<sub>3</sub>), formaldeído, pesticidas, MP e metais tóxicos, relaciona-se particularmente a certas razões fisiológicas, que sugerem que atletas apresentam especial risco quanto a esse tipo de exposição<sup>1-4</sup>. Entre essas razões estão: o aumento na ventilação-minuto, que resulta em proporcional incremento na quantidade de poluentes inalados; a elevação na velocidade do fluxo aéreo, que promove o carregamento de poluentes para regiões mais profundas do trato respiratório; e o aumento na capacidade de difusão pulmonar, que favorece, assim, a difusão de gases poluentes<sup>2</sup>.

Nesse sentido, entende-se que a intensidade e o volume de exercício e o grau de condicionamento do atleta (em particular a sua capacidade de consumo máximo de oxigênio) consistem em importantes determinantes da quantidade de poluentes inalados durante o esforço físico<sup>1,2</sup>. Existem relatos de correlação positiva entre o acúmulo de chumbo no sangue e a duração do exercício<sup>27</sup>. Além disso, o acúmulo desse metal parece ocorrer mais rapidamente quanto maior for a intensidade do trabalho realizado<sup>2</sup>.

### Ozônio

A exposição aguda à elevada concentração de O<sub>3</sub> durante o exercício pode promover inflamação e prejuízo na função pulmonar, tendo como consequência a redução na *performance* física. Por outro lado, o organismo, em geral, adapta-se a repetidas exposições ao O<sub>3</sub> dentro de 5 dias após a exposição inicial<sup>1-3</sup>. No entanto, o retorno das funções pulmonares parece depender estreitamente do aumento nas defesas antioxidantes, em resposta ao insulto oxidante promovido por esse gás<sup>1</sup>. Há evidências de que a exposição combinada de O<sub>3</sub> e formaldeído durante o esforço físico pode resultar em maior lesão no epitélio traqueal do que quando a exposição ao O<sub>3</sub> ocorre de forma isolada<sup>3</sup>. O calor ambiental parece também exacerbar os efeitos tóxicos da exposição ao O<sub>3</sub> durante o exercício<sup>4</sup>.

### Inseticidas

A exposição a toxinas do ar cujas ações deletérias prejudicam a respiração mitocondrial talvez possa igualmente interferir na *performance* esportiva de atletas que se exercitam em ambientes

poluídos; não há, contudo, investigações a esse respeito. O 2,2-bis(p-clorofenil)-1,1dicloroetileno (DDE), um metabólito do inseticida DDT, por exemplo, altera a permeabilidade da membrana interna mitocondrial, prejudicando o bombeamento de prótons através dela<sup>33</sup>. O arsênico inibe a atividade da piruvato desidrogenase ao ligar-se ao ácido lipoico, um dos cofatores dessa enzima<sup>34</sup>. Assim, a exposição crônica ao arsênico talvez possa, particularmente, atenuar os benefícios do consumo de CHO na *performance* física.

### **Matéria particulada**

A matéria particulada (MP) constitui-se de uma complexa mistura de partículas, incluindo sais, metais, partículas ultrafinas e material biológico, provindas de poeira do solo, exaustão de diesel, emissões de combustão e de processos industriais, pesticidas pulverizados, pólen, bactérias etc. O aumento na poluição do ar por MP tem sido associado a uma grande variedade de efeitos adversos à saúde, tais como doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio, ataque de asma e doenças respiratórias<sup>32</sup>.

Entre os potenciais mediadores de alguns dos efeitos tóxicos da MP estão as chamadas partículas ultrafinas e os metais de transição que a elas podem estar agregados<sup>32,33</sup>. Estudos sugerem que a inalação de partículas ultrafinas pode induzir a resposta inflamatória pulmonar e sistêmica<sup>32,35</sup>. Em uma pesquisa, foi verificado que indivíduos expostos à exaustão de diesel (partículas ultrafinas) durante a realização de um exercício moderado/intermitente em bicicleta apresentaram, 6 h após a exposição, significativo aumento de mediadores inflamatórios nos brônquios e no sangue periférico<sup>36</sup>. De forma semelhante ao O<sub>3</sub>, as ações danosas mediadas por partículas ultrafinas parecem também envolver o estresse oxidativo<sup>32,35</sup>.

### **Subprodutos da desinfecção da água**

A qualidade da água ingerida pelo atleta merece também especial atenção, em vista de possíveis contaminações por metais tóxicos, pesticidas e microrganismos parasitas. Além disso, a água de abastecimento público é adicionada a substâncias químicas, como cloro, flúor e outros agentes de desinfecção e tratamento<sup>36</sup>. A contaminação química e biológica pode resultar em graves prejuízos à saúde, como danos neurológicos, respiratórios, dermatológicos e gastrintestinais<sup>27,36-38</sup>. Os tri-halometanos (THM), por exemplo, que resultam da reação de alguns compostos orgânicos com cloro adicionado à água, nos processos de desinfecção, têm sido identificados como agentes carcinogênicos<sup>36</sup>.

As modalidades aquáticas realizadas em piscinas fechadas tratadas com cloro também podem expor os usuários a problemas de saúde resultantes da exposição a THM e outros subprodutos da desinfecção<sup>27,36-38</sup>. A exposição à água clorada (piscina ou banho) parece representar 1,6 a 2 vezes mais risco de câncer de bexiga<sup>37</sup>. Os subprodutos ácidos acéticos halogenados, halocetonas e cloraminas têm sido associados à ocorrência de irritação de olhos, pele e mucosas e também a dificuldades respiratórias, asma, otites e efeitos endócrinos<sup>27,37,38</sup>. A magnitude e a frequência desses distúrbios aumenta com a duração da permanência do indivíduo na água, principalmente em piscinas localizadas em ambientes fechados<sup>38</sup>.

A cloramina é um composto volátil resultante da reação do cloro com compostos nitrogenados depositados na água (p. ex., saliva, suor, urina, pele, cosméticos)<sup>27,36-38</sup>. Em uma pesquisa, foi observada maior prevalência de problemas respiratórios nos nadadores que eram expostos às mais elevadas concentrações de cloramina no ambiente de treinamento (água e ar da piscina)<sup>27</sup>.

Em outro estudo, Varraso *et al.*<sup>38</sup> avaliaram, em nadadores, correlações entre marcadores do

estresse oxidativo e a exposição a compostos clorados e o treinamento. Foram observadas elevadas prevalências de sintomas de irritação (olhos, nariz e garganta) e asma entre os atletas. Além disso, as atividades das enzimas (níveis de repouso) superóxido dismutase (SOD) eritrocitária e glutathione peroxidase (GPx) plasmática estavam positivamente correlacionadas à exposição a compostos clorados, mas apenas a atividade do SOD estava associada ao treinamento. Para os autores, a ocorrência conjunta da alta prevalência de sintomas de irritação e asma e as respostas do SOD e da GPx sugerem que a produção de espécies reativas pode ser influenciada não apenas pelo exercício, mas também pela exposição aos compostos clorados, explicando, em parte, a toxicidade desses químicos.

## Endotoxinas

A ocorrência de frequentes queixas gastrointestinais por atletas de *endurance* e *ultraendurance* pode estar relacionada a uma condição conhecida como endotoxemia, a qual se caracteriza por um aumento nos níveis sanguíneos de endotoxinas associadas a bactérias Gram-negativas, que geralmente estão presentes no intestino<sup>6,7,28-31</sup>. A disfunção da barreira intestinal e o consequente aumento na permeabilidade da mucosa às endotoxinas parecem constituir o mecanismo básico para a endotoxemia em atletas<sup>7,29,30</sup>. Nesse contexto, o dano gastrointestinal resultante de alterações fisiológicas e bioquímicas inerentes ao exercício, como redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, hipoxia, desidratação e hipertermia, pode influenciar na etiologia da endotoxemia<sup>7,29-31</sup>. Vale destacar que a alteração na permeabilidade intestinal pode ser influenciada pelo *status* do treinamento, tipo de exercício, intensidade e alimentação antes e durante o esforço<sup>31</sup>.

Níveis plasmáticos elevados de lipopolissacarídeos (LPS), integrantes da parede celular de bactérias Gram-negativas, têm sido encontrados após competições de ultratriatlo e ultramaratona<sup>7,30</sup>. Os LPS podem difundir-se para a circulação portal e alcançar vasos e linfonodos, produzindo endotoxemia sistêmica. Por esse motivo, tem-se proposto uma correlação entre endotoxemia e sintomas gastrointestinais, tais como cólica, náuseas e vômito, entre outros mais graves, como, por exemplo, febre, choque e trombose portal, que se relacionam, nesses casos, à endotoxemia sistêmica<sup>7,29-31</sup> (ver Capítulo 2).

O uso de medicamentos também deve ser considerado no contexto do favorecimento/exacerbação da endotoxemia, assim como na exposição à carga tóxica pelo atleta. A utilização de medicamentos analgésicos, como ácido acetilsalicílico (AAS), entre outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), é uma prática muito comum entre atletas, o que contribui, junto com as alterações provocadas pelo exercício extenuante, com a disfunção da barreira intestinal e o aumento na permeabilidade da mucosa<sup>28,39,40</sup>. Os AINE, de modo geral, atuam na supressão da síntese de prostaglandinas (PG), o que pode resultar em um fluxo sanguíneo inadequado, na diminuição da produção de muco e no retardo das reações de reparo da mucosa, induzindo a hemorragias<sup>39</sup>.

Por outro lado, o uso de medicamentos bloqueadores H<sub>2</sub>, como a cimetidina, para a prevenção de sintomas de hemorragia gastrointestinal associados a corridas de longa distância<sup>40</sup>, pode ter efeitos negativos nos processos de destoxificação, em razão de seu efeito inibidor geral sobre certas enzimas de fase 1 especialmente responsáveis pelo metabolismo de muitos medicamentos e xenobióticos<sup>41</sup>. Estudos mais recentes propõem que o uso profilático, por curto período, de medicamentos mais modernos e com menos efeitos colaterais, como os inibidores de bomba de prótons (p. ex. omeprazol e pantoprazol), pode reduzir com sucesso a incidência de hemorragias

## ► Exercício, exposição tóxica e homeostase da glutathiona

A glutathiona reduzida (GSH) consiste em um componente-chave do sistema antioxidante celular, desempenhando papel crucial na proteção do estresse oxidativo<sup>8,43</sup>. O fígado representa o principal local de síntese de GSH e é também o principal mantenedor da concentração plasmática desse tiol em condições de repouso ou de exercício. Durante o exercício, tecidos metabolicamente ativos – tais como coração, pulmão e músculo esquelético – aumentam a captação de GSH do plasma. Uma vez nesses tecidos, a GSH participa ativamente no combate a espécies reativas de oxigênio (ERO), junto às enzimas GPx e glutathiona redutase. No entanto, o trabalho exaustivo e prolongado pode resultar na depleção da reserva hepática de GSH, o que parece estar associado a fatores como elevada produção de radicais livres no fígado e aumentada liberação de GSH desse órgão para o plasma<sup>43</sup>. Além disso, o exercício extenuante pode provocar diminuição da concentração plasmática de GSH e da resposta proliferativa de linfócitos, bem como induzir a apoptose nessas células. Existem evidências de que tais eventos podem estar relacionados à manifestação do estresse oxidativo associado ao esforço físico, em especial à depleção de GSH intracelular<sup>44</sup>.

A glutathiona também atua como substrato essencial para as reações de conjugação mediadas pelas enzimas glutathiona-S-transferases (GST)<sup>45</sup>. A conjugação com a GSH é uma importante via de destoxificação de diversos poluentes do ar, como, por exemplo, HAP e metais tóxicos<sup>34,45,46</sup>. A exposição a metais tóxicos pode ainda promover a depleção de GSH intracelular por outros mecanismos, tais como a formação de complexos com GSH e/ou a inibição da regeneração de GSH<sup>34</sup>. A redução de GSH intracelular está associada aos efeitos tóxicos do mercúrio em linfócitos humanos, incluindo a indução de apoptose<sup>46</sup>.

Dessa forma, os eventos anteriormente mencionados sugerem que uma elevada exposição a poluentes ambientais durante o exercício prolongado pode resultar em importante diminuição na disponibilidade de GSH em vários tecidos, o que pode comprometer a capacidade de defesa antioxidante e/ou de metabolização de toxinas, bem como a integridade celular. Apesar da relevância dessas questões, as consequências fisiológicas das interações entre exposição tóxica e exercício envolvendo alterações no estado de GSH intracelular necessitam ainda ser investigadas. Dentro dessa perspectiva, a realização de estudos sobre as interações entre os efeitos imunotóxicos de xenobióticos e o impacto do exercício exaustivo no sistema imune, por exemplo, pode revelar importantes resultados.

## ► Sistemas de biotransformação e destoxificação

### ■ O que é e como funciona?

O processo de destoxificação ou biotransformação refere-se a qualquer reação intracelular que se destine à metabolização e bioconversão de moléculas exógenas (p. ex., HAP, metais, fármacos, fitoquímicos) ou endógenas (p. ex., hormônios) em formas excretáveis<sup>8,9,47</sup>. Trata-se de um processo que envolve diversas reações bioquímicas com utilização de múltiplos substratos e dependentes de cofatores enzimáticos<sup>8,9,25</sup>. Embora possa ocorrer em diversos tecidos (como rins,



pele e cérebro), a biotransformação de agentes tóxicos se realiza principalmente no fígado, seguido da mucosa intestinal e dos pulmões<sup>8,9</sup>.

Como um processo ordenado, a destoxificação envolve, de uma forma geral, duas fases de conversão: a fase I e a fase II. As enzimas da fase I, notadamente as do sistema citocromo (CYP) P450, inicialmente, por meio de reações de oxidação, redução e hidrólise, convertem compostos não polares (lipossolúveis) em metabólitos intermediários, preparando-os para as reações da fase II. Em seguida, esses compostos intermediários sofrem reações de conjugação com compostos endógenos hidrofílicos (ácido glicurônico, sulfato, glutatona, taurina, glicina, acetil-coenzima A [acetil-CoA], grupos metil), catalisadas por enzimas da fase II genericamente denominadas de transferases – GST, sulfotransferases (SULT), aminotransferases, entre outras como NAD(P)H-quinona oxidoredutase (QR) – sendo, então, transformados em metabólitos hidrossolúveis, de mais fácil eliminação, por meio da urina e da bile, principalmente<sup>8,45</sup>.

Em muitos casos, a fase I resulta na transformação de agentes químicos relativamente inertes em moléculas altamente reativas, capazes de reagir por meio de ligações covalentes a componentes biológicos, como fosfolipídios de membrana, receptores, bombas e ácidos nucleicos, e, assim, danificá-las estas estruturas. Desse modo, a imediata realização da fase II é de fundamental importância para a neutralização das propriedades tóxicas dos metabólitos ativados formados na fase I<sup>8,9,25,45</sup>. Além disso, produtos eletrofílicos gerados pelas reações de fase I requerem um adequado sistema antioxidante para conter os efeitos deletérios dessas espécies químicas sobre as moléculas orgânicas<sup>8,9</sup>.

Portanto, o êxito da destoxificação dependerá da sincronia entre as fases I e II, o que é fundamentalmente determinado pela velocidade das reações enzimáticas<sup>8</sup>. Nesse sentido, diferentes fatores podem influenciar a capacidade individual de biotransformação, destacando-se entre eles: a ação de agentes indutores ou inibidores enzimáticos; a presença de polimorfismos genéticos; a prática de exercícios físicos; e, principalmente, a disponibilidade de cofatores nutricionais, assim como de antioxidantes<sup>8,43,44,48,49</sup>.

## ■ Indutores e inibidores enzimáticos

Conforme discutido anteriormente, o funcionamento apropriado e coordenado entre a fase I e a fase II é essencial para o sucesso da destoxificação, podendo influenciar o *status* de saúde de um indivíduo. Quando a fase I e/ou II opera em ritmo inadequado, as toxinas tendem a acumular-se nos tecidos. Entretanto, em certas situações, a ativação da fase I em uma velocidade mais rápida que a da fase II pode representar a situação mais perigosa clinicamente, uma vez que as toxinas ativadas e o estresse oxidativo gerado tendem a elevar ainda mais a carga tóxica, que não estaria sendo efetivamente biotransformada e eliminada<sup>50</sup>.

Uma grande variedade de espécies químicas pode modular seletivamente a atividade de enzimas da fase I e da fase II da destoxificação<sup>8,51–65</sup>. Certos HAP, por exemplo, presentes em carnes e alimentos excessivamente grelhados ou torrados, são capazes de induzir significativamente as CYP1A1 e CYP1A2, enzimas de fase I, sem aparente efeito sobre enzimas da fase II<sup>51</sup>. Diversos medicamentos podem ter efeito indutor ou inibidor sobre as enzimas de fase I, favorecendo o desequilíbrio entre as fases. Alguns antibióticos, antidepressivos e antifúngicos podem inibir seletivamente isoformas de CYP<sup>8</sup>. Junto dessas substâncias, constituintes fitoquímicos presentes em alimentos também podem apresentar propriedades moduladoras de

enzimas da fase I e da fase II, conforme será mostrado a seguir<sup>52-65</sup>.

Contudo, é importante lembrar que as modulações de um químico inibidor ou indutor no processo de destoxificação e o impacto dessas ações na homeostase orgânica e na saúde dependerão de uma complexa interação entre a magnitude e a duração da exposição e uma variedade de outros fatores, já mencionados anteriormente, que influenciam a capacidade individual de biotransformação, tais como presença de outros agentes moduladores, polimorfismos genéticos, estilo de vida e ingestão dietética<sup>8,48,49</sup>.

## ■ Polimorfismos genéticos

A ocorrência de polimorfismos genéticos em enzimas das fases I e II pode resultar em alteração na expressão/atividade dessas proteínas, o que pode influenciar de maneira significativa a velocidade e eficiência do processo de biotransformação e, conseqüentemente, a suscetibilidade do indivíduo aos efeitos da exposição a xenobióticos específicos<sup>8,48,49,66</sup>.

Os polimorfismos de enzimas da destoxificação têm sido amplamente estudados com vistas a melhor compreensão de suas relações com a manifestação de doenças crônicas não transmissíveis, tal como o câncer. Um número crescente de genes codificantes de enzimas envolvidas na biotransformação de compostos tóxicos e na defesa contra os danos induzidos às células tem sido identificado, levando ao aumento do conhecimento dos alelos variantes dos genes e dos defeitos genéticos que podem resultar na suscetibilidade diferenciada aos tóxicos ambientais e ao metabolismo dos medicamentos<sup>48,49,66</sup>.

Um exemplo a ser citado são os polimorfismos CYP2D6, uma enzima da fase I envolvida na biotransformação de mais de 25 tipos de medicamentos e de uma grande diversidade de xenobióticos. Essa enzima apresenta 74 variantes alélicas e uma série de subvariantes. O grau de funcionabilidade varia significativamente entre os alelos da CYP2D6, havendo alguns totalmente funcionais, outros com função reduzida e, ainda, outros não funcionais. De um modo geral, o resultado da expressão desses alelos são enzimas com atividade para metabolizar o substrato variando de “ultrarrápido” a nenhuma atividade. Indivíduos portadores da variante alélica da CYP2D6 que expressa enzimas de baixa ou sem atividade enzimática possuem menor habilidade para metabolizar determinados medicamentos e xenobióticos, sendo assim denominados “metabolizadores lentos”. No outro extremo, aqueles que expressam uma variante alélica de CYP2D6 com elevada atividade enzimática possuem capacidade de metabolizar mais rapidamente medicamentos e xenobióticos e são, portanto, chamados de “metabolizadores ultrarrápidos”<sup>66</sup>.

O conhecimento do polimorfismo de enzimas da biotransformação em atletas talvez possa representar, futuramente, uma indispensável ferramenta para o nutricionista que os acompanha, no sentido de fornecer um melhor conhecimento de sua fisiologia e, assim, auxiliar na individualização de intervenções e condutas que possam favorecer os processos celulares da biotransformação, de acordo com a suscetibilidade a fatores externos (ambientais) e internos (p. ex., estresse oxidativo).

Embora alguns laboratórios já disponham de técnicas para determinação desses polimorfismos, infelizmente eles são ainda economicamente pouco acessíveis à população geral, o que limita a sua aplicabilidade no meio esportivo.

O treinamento físico pode levar a adaptações que conferem proteção contra o estresse do exercício e favorecem a destoxificação de xenobióticos<sup>67,68</sup>. Além de induzir a

expressão/atividade de enzimas antioxidantes e influenciar na concentração de GSH em alguns tecidos<sup>43</sup>, o treinamento aumenta a expressão de isoformas das enzimas da fase II, da GST e das SULT no fígado<sup>67,68</sup>. Junto com sua participação na destoxificação de xenobióticos, as SULT também estão envolvidas com o metabolismo e a regulação de hormônios, entre eles o cortisol e a testosterona<sup>67</sup>, cujas concentrações podem aumentar significativamente durante o exercício, explicando, talvez, a resposta adaptativa das SULT ao treinamento.

Outro exemplo de adaptação ao exercício é o aumento na expressão de metalotioneína (MT)<sup>68</sup>. Essa enzima está envolvida com o metabolismo do zinco e do cobre e é de fundamental importância para o armazenamento, a transferência e a destoxificação de metais tóxicos, especialmente cádmio e mercúrio, pelos quais tem alta afinidade, podendo transportá-los até o fígado e os rins para serem então conjugados com GSH e excretados<sup>34</sup>. A MT é uma proteína composta de cerca de um terço de cisteína, que apresenta funções antioxidantes e antiapoptóticas e parece atuar como poupadora de GSH, pelo fato de ambas as proteínas (glutathione e MT) reagirem contra os mesmos tipos de espécies reativas<sup>68</sup>.

## ► Toxicidade e suporte nutricional para a destoxificação

### ■ Investigando a toxicidade

O nível de toxicidade e a capacidade de destoxificação de um indivíduo ou população podem ser avaliados, por exemplo, por meio de análise de metais tóxicos ou de outros contaminantes no sangue, na urina ou no cabelo; por testes de sobrecarga com cafeína, paracetamol ou AAS; e por meio do perfil genético das enzimas de destoxificação, como, por exemplo, a GST e determinados CYP<sup>8,48,50,51</sup>. Na ausência de testes mais sofisticados, o histórico do indivíduo e o exame físico podem também auxiliar na detecção de sinais de toxicidade<sup>8</sup>, sendo possível detectar alguns dos principais fatores e sintomas que possam ser indicativos de toxicidade (Quadro 3.1).

#### QUADRO 3.1

##### Sintomas e fatores indicativos de toxicidade.

- Histórico de sensibilidade aumentada a fatores de exposição (xenobióticos)
- Uso abundante de medicação
- Uso frequente de químicos potencialmente tóxicos no ambiente doméstico ou no trabalho
- Disfunção autonômica e edemas recorrentes
- Piora dos sintomas pós-anestesia ou da gravidez
- Sintomas musculoesqueléticos
- Sensibilidade a odores
- Respostas paradoxais ou sensibilidade a medicamentos ou suplementos
- Parestesia unilateral
- Disfunção cognitiva

Adaptado de Liska *et al.*<sup>8</sup>.

# ■ Dieta de suporte à destoxificação

## Objetivos e aspectos básicos

Um programa de suporte à destoxificação tem como principais objetivos a redução da carga tóxica total e a maximização da eliminação de toxinas. Para que tais intentos sejam realizados de maneira efetiva e saudável, o suporte nutricional deve incluir medidas como<sup>25,69,70</sup>:

- Remover da alimentação e bebidas que contenham toxinas, alergênicos alimentares (em especial a proteína do leite e o glúten), aditivos, café, álcool e açúcar
- Suprir as recomendações diárias de macro e micronutrientes, incluindo adequado aporte de proteínas de alto valor biológico e fibras dietéticas
- Incrementar o fornecimento de nutrientes e fitoquímicos que possam particularmente contribuir com o sucesso da biotransformação
- Promover o bom funcionamento intestinal, a fim de minimizar a produção de endotoxinas pela microbiota e também de garantir que as toxinas conjugadas pela bile sejam efetivamente eliminadas
- Promover adequada hidratação, a fim de possibilitar a excreção das toxinas biotransformadas.

Conforme mencionado anteriormente, atenção especial deve ser destinada ao fornecimento de nutrientes e fitoquímicos envolvidos no processo da biotransformação. Essas substâncias atuam como substratos, cofatores, indutores ou inibidores de enzimas, antioxidantes etc.<sup>52-65,69,70</sup> (Quadros 3.2 e 3.3). Por exemplo, os aminoácidos taurina, glicina, cisteína e metionina são fundamentais nas reações de conjugação da fase II. Além desses, outros nutrientes/fitoquímicos, tais como glicose, magnésio, ácido pantotênico, piridoxina, folato, cobalamina, selênio, carotenoides, catequinas e outros, atuam como substratos energéticos, reguladores ou antioxidantes em diferentes eventos da destoxificação (Quadro 3.2)<sup>69,70</sup>.

QUADRO 3.2		Alguns dos nutrientes e outras substâncias envolvidos no processo de destoxificação.	
Fase I	Fase II	Protetores	
• Tiamina	• Tiamina	• Ácido ascórbico	
• Riboflavina	• Riboflavina	• Tocoferóis	
• Niacina	• Niacina	• Selênio	
• Piridoxina	• Ácido pantotênico	• Cobre	
• Ácido fólico	• Piridoxina	• Zinco	
• Vitamina B <sub>12</sub>	• Magnésio	• Manganês	



• Vitamina C	• Selênio	• Tióis
• Vitamina E	• Enxofre	• Polifenóis
• Cobre	• Zinco	
• Ferro	• Manganês	
• Zinco	• Molibdênio	
• Manganês	• Germânio	
• Molibdênio	• Glicina	
• Betacaroteno	• Cisteína	
• Glutathione reduzida	• Glutamina	
	• Metionina	
• Aminoácidos de cadeia ramificada	• Taurina	
	• Glutathione reduzida	

Adaptado de Carvalho<sup>69</sup> e CBNF<sup>70</sup>.

Destaca-se também, no suporte nutricional à destoxificação, o fornecimento diário de alimentos ricos em fitoquímicos com possíveis propriedades moduladoras (indutores e inibidores) da atividade de enzimas da fase I e da fase II<sup>52–65</sup> (Quadro 3.3). Deve-se ressaltar ainda que alimentos ricos em fitoquímicos bifuncionais – que modulam enzimas de fase I e de fase II – ou mesmo que induzam seletivamente à fase II não devem faltar no plano alimentar, favorecendo, dessa forma, um processo de destoxificação mais rápido e eficaz e a efetiva eliminação de xenobióticos<sup>8,25,45</sup>.

Pode-se observar que o alho, o limão, o tomilho, as brássicas e o chá-verde<sup>53–55,58–62</sup> apresentam fitoquímicos com características bifuncionais para certas enzimas (Quadro 3.3). Contudo, vale lembrar que o efeito biológico do alimento resulta de complexas interações (p. ex., sinergismo/inibição/neutralização) entre seus constituintes e também com os constituintes da dieta<sup>71</sup>, o que sugere cautela na interpretação de estudos que sugerem efeitos modulatórios de fitoquímicos isolados, particularmente em cultura de células<sup>52,57</sup>.

Além dos aspectos básicos relacionados, é sugerido que a dieta de destoxificação deve levar em conta a contribuição, positiva ou negativa, que o alimento *per se* pode oferecer para o processo de destoxificação. Assim, os alimentos deverão ser eliminados ou adicionados à dieta segundo seu caráter mais ou menos tóxico (Quadro 3.4)<sup>72</sup>. A implantação da dieta deverá ocorrer de forma progressiva, com a retirada gradual dos alimentos potencialmente tóxicos, seguida da eliminação dos alimentos intermediários<sup>72</sup>. A reintrodução desses alimentos à dieta também

deverá ocorrer gradativamente, a fim de que haja uma adaptação do organismo e de que os sinais e sintomas possam ser observados com a reincorporação dos alergênicos.

Embora existam diversos protocolos que trabalhem com períodos de 7 até 28 dias, em geral, para que a dieta de destoxificação seja realmente eficaz, o mais apropriado é que ela seja aplicada entre 3 e 4 semanas, sendo esse período ajustado segundo as necessidades do indivíduo. O tempo deve ser o suficiente para que a promoção dos efeitos desejáveis seja alcançada<sup>25,73</sup>. Entretanto, é de extrema importância que, por meio da educação nutricional, seja trabalhada a modificação de hábitos alimentares, com a introdução dos alimentos mais destoxificantes e redução dos mais congestionantes dentro da rotina diária dos indivíduos, e não apenas durante períodos específicos ao longo do ano<sup>69</sup>.

Entre os alimentos com maior potencial alergênico, incluem-se, mais frequentemente os derivados do leite e cereais que contêm glúten (em especial o trigo). Entretanto, conforme a necessidade individual, pode-se ainda requerer a exclusão de outros alimentos de igual caráter alergênico, tais como: soja, chocolate, ovo, peixes, frutos do mar, frutas cítricas, amendoim, milho, berinjela, batata-inglesa, tomate, pimentão<sup>73</sup>, entre outros a serem investigados. A necessidade da exclusão de um ou mais alimentos alergênicos deve ser investigada e implementada criteriosamente para que a dieta não se torne demasiadamente restritiva. Além disso, um suporte de reabilitação gastrointestinal (ver detalhes sobre o Programa 5R no Capítulo 2) deve ser aplicado antes de qualquer suporte de destoxificação, a fim de minimizar possíveis sensibilizações por alergênicos e também a absorção de toxinas pela mucosa lesionada<sup>25</sup>.

QUADRO 3.3		Constituintes fitoquímicos presentes em alimentos com propriedades moduladoras de enzimas da fase I e da fase II.		
Referências (modelo)	Constituintes fitoquímicos	Fontes dietéticas	Enzimas da fase I	Enzimas da fase II
Feng <i>et al.</i> <sup>52</sup>  (células humanas)	Ácido clorogênico	Café, cereja, erva-mate	Não determinado	↑↓ GST e QR
Wu <i>et al.</i> <sup>53</sup> (ratos)	Dialil sulfeto  Dialil dissulfeto  Dialil trissulfeto	Alho	↑ CYP1A1 e 2B1  ↓ CYP2E1	↑ GST
Maltzman <i>et al.</i> <sup>54</sup> ;  Elegbede <i>et al.</i> <sup>55</sup> (ratos)	Limoneno e sobrerol	Limão	↑ CYP2BC, 2C e hepoxi-hidrolase	↑ GST e UGT
Breinholt <i>et al.</i> <sup>56</sup> (ratos)	Licopeno	Tomate, goiaba, melancia	Não determinado	↑ GST e QR
Offord <i>et al.</i> <sup>57</sup> (células humanas)	Carnosol e ácido carnosico	Alecrim	↑ CYP1A1	↑ GST e QR

Sasaki <i>et al.</i> <sup>58</sup> (camundongos)	Timol	Tomilho	↑ ECOD	↑ GST e QR
Zhang e Talalay <sup>59</sup> (camundongos)	Sulforafano	Brássicas	Sem efeitos	↑ QR
Nho e Jeffery <sup>60</sup> (ratos)	Glicosinolatos		↑ CYP1A1 e CYP1A	↑ GST e QR
Maliakal <i>et al.</i> <sup>61</sup> (ratos)	Catequinas e outros fenólicos	Chá-verde	↑ CYP1A2 e CYP1A1	↑ GST e UGT
Nikaidou <i>et al.</i> <sup>62</sup> (ratos)				
Van Erk <i>et al.</i> <sup>63</sup> (células humanas)	Curcumina	<i>Curcuma longa</i>	↓ seletivamente algumas enzimas CYP450	↑ GST e QR
Iqbal <i>et al.</i> <sup>64</sup> (ratos)				
Culm-Merdek <i>et al.</i> <sup>65</sup> (seres humanos)	Naringenina	<i>Grapefruit</i>	↓ CYP3A4 entérica	Não determinado

CYP = sistema citocromo P450; ECOD: 7-etoxicumarina O-desetilase; GST = glutathione-S-transferase; QR = NAD(P)H-quinona oxidoreductase; UGT = UDP-glicuronil-transferase.

Adicionalmente, uma dieta com quantidade adequada de fibras, composta de grãos integrais, de caráter alcalino quanto aos seus resíduos metabólicos e rica em frutas, hortaliças e tubérculos (preferencialmente cultivados sem agrotóxicos), tende a favorecer processos de destoxificação nos ambientes intestinal e renal, além do hepático<sup>69,74</sup>.

Com relação aos peixes a serem consumidos como importante fonte proteica na dieta, deve-se dar preferência àqueles com menor teor de mercúrio, conforme já discutido<sup>20,21</sup>.

### Outras medidas coadjuvantes

Aspectos relacionados aos hábitos de vida que aumentem a exposição tóxica ambiental também deverão ser trabalhados, como: retirada de alergênicos ambientais (p. ex., mofo, produtos químicos); redução de substâncias químicas utilizadas para uso pessoal e cuidados com a casa (p. ex., manipulação de inseticidas e herbicidas para controle de pragas; produtos de limpeza; tintas; desodorantes à base de alumínio); presença de amálgamas; álcool; fumo; exercitar-se em local poluído etc.<sup>8,12,25</sup>.

Além de exercícios aeróbicos, terapias com sauna e hidroterapia, que estimulam a circulação linfática, e técnicas de manejo do estresse, como exercícios de respiração, ioga e relaxamento, podem ser também coadjuvantes no processo de destoxificação<sup>73</sup>.

## ► Destoxificação em atletas

## ■ Quando fazer?

Embora pouco se saiba quanto ao impacto da interação entre a exposição a xenobióticos e o exercício físico na saúde e no desempenho atlético, é importante que se garanta ao esportista um adequado suporte nutricional, a fim de que a habilidade de seu organismo em destoxificar agentes químicos seja eficientemente mantida. A exposição tóxica crônica é um importante fator de risco para insuficiências nutricionais, as quais podem agravar-se com a sobrecarga metabólica imposta pelo exercício<sup>1-6</sup>.

QUADRO 3.4

Classificação dos alimentos segundo a sua capacidade de destoxificação.

Alimentos mais congestionantes			Intermediários	Alimentos menos congestionantes		
Alergênicos alimentares	Gorduras	Doces	Nozes	Arroz	Raízes	Frutas
Vísceras	Frituras	Laticínios	Sementes	Trigo mourisco	Abóboras	Ervas
Gorduras hidrogenadas	Farinha refinada	Ovos	Feijões	Massas (sem glúten)	Outros vegetais	Água
	Carnes	Produtos de padaria	Trigo, aveia	Batatas		Folhas verdes

←

→

Potencialmente mais tóxicos

Potencialmente mais destoxificantes

Adaptado de Haas<sup>72</sup>.

No que diz respeito à implantação de estratégias nutricionais funcionais que visem à redução de toxinas na concentração e nas ações deletérias do organismo do atleta, é fundamental que essas manobras sejam devidamente ajustadas ao padrão de treinamento (tipo, intensidade e volume de exercício) e às exigências nutricionais geradas pelo esforço<sup>75,76</sup>.

Para a adequação da dieta de destoxificação às necessidades do atleta, assim como a escolha do período em que ela será realizada, é importante que se faça primeiramente uma análise criteriosa dos fatores relacionados ao exercício que possam influenciar a magnitude da exposição tóxica, bem como das possibilidades do indivíduo aderir integralmente ao plano dietético. Essa análise pode ser iniciada a partir da coleta de dados sobre a periodização do plano anual do treinamento do atleta. A periodização pode ser constituída, por exemplo, da sequência das fases: de preparação, específica, pré-competitiva e competitiva, a qual é seguida de um período final de transição ou “férias” (em geral de 3 a 4 semanas), durante o qual o atleta poderá, ainda assim,

estar envolvido em atividades físicas leves (Quadro 3.5). O conhecimento do comportamento das variáveis intensidade e volume<sup>77</sup> de exercício, ao longo da periodização, poderá fornecer uma ideia do grau de exposição e/ou produção de toxinas no atleta.

Com base na periodização do treinamento do atleta, pode-se presumir que, nos períodos ao longo do ano nos quais ele se exercita com maior intensidade e/ou por mais horas (volume), serão observados, por exemplo: maior inalação de poluentes; produção elevada de radicais livres; maior frequência de respostas inflamatórias; além de um maior consumo de suplementos nutricionais<sup>1,2-5,78</sup>. Essas etapas do treinamento poderão significar, portanto, uma utilização de micronutrientes mais efetiva, relacionados tanto às exigências do exercício quanto ao processo de destoxificação<sup>9,10</sup>. Dessa forma, teoricamente, tais períodos seriam os mais indicados para a implantação de dietas de destoxificação, em virtude da maior possibilidade de elevação da carga tóxica no organismo. No entanto, em termos práticos, a adesão do atleta ao plano dietético em fases mais ativas do treinamento pode ser dificultada por diversos fatores, entre os quais, por exemplo, figuram a preferência pelo uso de suplementos esportivos durante o exercício, em função da praticidade que oferecem, e a dificuldade para adequação do consumo energético, devido à limitação de fontes de CHO complexos, durante as fases mais restritivas da dieta de destoxificação.

Desse modo, a próxima opção seria o período de transição. Embora haja uma importante redução na exposição tóxica e na utilização de nutrientes específicos relacionados ao exercício, por outro lado, nesse mesmo período, ocorre um alto nível de fadiga fisiológica e um incremento nos processos metabólicos destinados à restauração de músculos, ligamentos, tendões e articulações<sup>77</sup>. Por essas razões, entende-se que o auxílio na redução da sobrecarga metabólica promovido pela dieta de destoxificação poderá favorecer significativamente a recuperação fisiológica e nutricional do atleta, contribuindo para o seu ótimo desempenho em uma próxima temporada. Contudo, vale ressaltar que o período de transição, em geral, representa um momento de alto nível de fadiga psicológica para o atleta<sup>38</sup>, o que pode também dificultar a sua adesão à estratégia dietética. Portanto, é importante que o profissional oriente o atleta quanto aos diversos benefícios que a dieta de destoxificação pode proporcionar em termos de saúde e *performance*.

## ■ Dieta de caráter destoxificante

Considerando-se as dificuldades de adesão da dieta de destoxificação durante os períodos preparatórios/competitivos, é de extrema importância que a alimentação do atleta tenha ao longo de todo o ano um caráter destoxificante de um modo geral, isto é, que suas refeições sejam ricas em nutrientes para estimular as fases I e II, e contenham uma excelente variedade de alimentos funcionais fontes de fitoquímicos moduladores das enzimas da destoxificação. Desse modo, a dieta usual do atleta deve sempre incluir, por exemplo, brássicas (couve, repolho, brócolis, rabanete, rúcula, couve-de-bruxelas, couve-flor), apiáceas (cenoura, salsa, endro) e liliáceas (alho, cebola, cebolinha-verde, alho-poró), além de tomate, soja, chá-verde, limão, uva, maçã, cereja, alecrim, tomilho, gergelim, linhaça e outros<sup>52-65</sup>.

Ao mesmo tempo, deve-se minimizar a ingestão de alimentos mais congestionantes, especialmente alimentos industrializados que contêm excesso de aditivos químicos, frituras, *fast foods*, alimentos gordurosos de origem animal, doces e alimentos fontes de HAP, como carne e alimentos excessivamente grelhados ou torrados. Também deve-se evitar sempre que possível o

contato direto dos alimentos com utensílios e envoltórios plásticos ou aluminizados utilizados para preparar, transportar e armazenar comida<sup>25,69</sup>, prática comum na rotina do atleta e que contribui com a exposição a contaminantes ambientais, como ftalatos e alumínio, por meio da dieta.

QUADRO 3.5

Exemplo de periodização para futebol.

Meses												
Fatores	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Macrociclo	Fase de preparação				Fase específica		Pré-competição	Fase competitiva				
Mesociclo	Básico I	Básico II			Desenvolvimento			Estabilização				
Velocidade	-	-	-	-	..	...	...	..	..	..	..	.
Coordenação	..	...	....	....	....	....	...	...	..	..	..	.
Flexibilidade	..	...	....	....	....	....	...	...	..	..	..	.
Técnica	..	...	....	....	.....		....	.....	....	.....	....	..
Tática	.	..	....	...	....	....	....	.....	....	.....	....	..

Obs.: O número de pontos (o) representa a importância da qualidade física na respectiva fase do treinamento.

Adaptado de Frisselli e Mantovani<sup>77</sup>.

O consumo regular de uma dieta com essas características certamente beneficiará a destoxificação de xenobióticos e também contribuirá para o atendimento das exigências nutricionais associadas ao exercício, no que diz respeito a vitaminas e minerais envolvidos com metabolismo energético, crescimento e recuperação muscular, sistema antioxidante e sistema imune<sup>1,9</sup>.

É importante lembrar que o atleta deve consumir alimentos ricos em compostos que possam influenciar na economia, regeneração e/ou síntese de glutathione<sup>43,45,69</sup>. Nesse sentido, destaca-se, por exemplo, a importância da disponibilidade dos diversos nutrientes envolvidos direta ou indiretamente com a síntese *de novo* de glutathione, tais como os aminoácidos sulfurados, a cisteína e a metionina, assim como os cofatores envolvidos com o metabolismo desses nutrientes (p. ex., o ácido fólico e as vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>)<sup>69,79</sup>. Foi demonstrado que os flavonoides quercetina, kaempferol e apigenina, que estão presentes, por exemplo, na cebola, no brócolis e na salsa, respectivamente, elevam a concentração de GSH intracelular por meio da indução na expressão da γ-glutamylcisteína sintase, uma enzima-chave na síntese de glutathione<sup>80</sup>. Além disso, existem



evidências de que a ingestão de dieta rica em nutrientes antioxidantes e fitoquímicos altera favoravelmente o estado redox de glutatona. Os mecanismos envolvidos nessa melhora parecem estar associados à redução na carga oxidante tecidual, à indução de mecanismos de defesa antioxidantes e à regulação de enzimas da fase II, promovidas por aqueles constituintes dietéticos<sup>81</sup>.

Deve-se ressaltar ainda a crucial importância de um planejamento de esquema de hidratação apropriado ao atleta, em vista das exigências hídricas tanto para o exercício como para a eliminação de metabólitos da destoxificação<sup>8,78</sup>. Quando a água perdida não é repostada suficientemente para a restauração do equilíbrio hídrico, além de prejuízos na termorregulação corporal, ocorre um aumento na osmolaridade do compartimento intracelular, assim como alterações no pH e nas funções de enzimas, incluindo aquelas envolvidas com o metabolismo energético e a biotransformação<sup>8,78</sup>. A água representa, portanto, um nutriente limitante para o suporte nutricional funcional tanto para a destoxificação como para a *performance*. Cãibras, dores musculares, acuidade mental reduzida, constipação, fadiga e sensibilidade aumentada às substâncias tóxicas são sinais que podem exacerbar-se no estado de hipo-hidratação<sup>9,78</sup>. Segundo recente posicionamento do American College of Sports Medicine<sup>78</sup>, a hidratação durante o exercício deve ser o suficiente para evitar um déficit hídrico > 2% do peso corporal. A média de ingestão recomendada para esta reposição é de 400 a 800 ml de líquido por hora de exercício.

Adicionalmente, vale lembrar que não somente a quantidade de água, mas também a qualidade da água ingerida, devem ser observadas, visto que além dos problemas relacionados à contaminação microbiológica, a contaminação química também pode influenciar negativamente a saúde do atleta<sup>36</sup>, conforme já discutido.

## ■ “Alimentos para atletas” versus destoxificação

Os suplementos esportivos, oficialmente denominados “alimentos para atletas”<sup>82</sup>, sem dúvida alguma consistem em oportunas e práticas ferramentas que auxiliam o profissional no planejamento da dieta de atletas. Por outro lado, esses produtos podem também representar uma real fonte de compostos xenobióticos, o que justifica ainda mais a necessidade de um emprego racional para esses recursos.

Por variados objetivos específicos, os aditivos fazem parte da formulação de um produto alimentar. Entre os aditivos mais frequentemente encontrados em alimentos para esportistas estão os aromatizantes, os edulcorantes, os flavorizantes, os acidulantes e os corantes<sup>82</sup>. No entanto, um consumo elevado de aditivos sintéticos pode elevar o risco de urticária, resultar em efeitos mutagênicos e inibir a atividade de colinesterases<sup>83,84</sup>. Além disso, os aditivos químicos constituem-se em xenobióticos que terão de ser biotransformados e eliminados, implicando, assim, na utilização de nutrientes.

O emprego de aditivos nos suplementos esportivos fabricados no Brasil é controlado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>82</sup>. Contudo, sempre ficam as dúvidas: e quanto aos produtos importados? Existe o mesmo controle? E quanto aos efeitos cumulativos da ingestão de aditivos de suplementos que são frequentemente consumidos em elevadas quantidades?

Uma prática muito comum, principalmente entre atletas que praticam modalidades de longas distâncias, refere-se ao consumo diário, e em grandes volumes, de bebidas esportivas comerciais,

que contêm corantes artificiais, além de outros aditivos químicos. Os benefícios do consumo regular de bebida esportiva antes, durante e depois do exercício, no estado de hidratação e na *performance* atlética, já estão bem determinados<sup>78</sup>. Entretanto, não se conhecem ainda os efeitos cumulativos da ingestão dos aditivos alimentares que possam estar contidos nessas bebidas<sup>85</sup>.

Certas substâncias utilizadas na prática esportiva, como, por exemplo, recursos ergogênicos, tal como a cafeína, podem também representar agentes xenobióticos para o organismo. É indiscutível que a cafeína possui um grande potencial ergogênico com relação a diversos tipos de *performance* esportiva<sup>86</sup>. Entretanto, do ponto de vista da destoxificação, os efeitos metabólicos desse alcaloide não podem ser desconsiderados<sup>87,88</sup>.

A cafeína é reconhecidamente uma substância indutora da CYP1A2 (enzima da fase I). Uma das possíveis consequências dessa indução é o incremento na ativação metabólica de xenobióticos pró-mutagênicos, tais como os HAP, os quais, por sua vez, são igualmente potentes indutores da CYP1A2<sup>87</sup>. Isso sugere que a cafeína pode desempenhar uma ação sinérgica com poluentes ambientais das CYP450, resultando na elevação da geração de intermediários reativos na fase I<sup>88</sup>. Portanto, é importante que a decisão pela utilização da cafeína como um auxílio ergogênico seja sempre acompanhada do fornecimento de um suporte nutricional que favoreça a destoxificação, em especial na fase II. Tal conduta é particularmente importante para aqueles atletas que treinam ao ar livre, em que pode haver grande concentração de HAP, além de outros poluentes.

Seguem-se algumas sugestões de suplementos caseiros isentos de aditivos químicos e, portanto, mais apropriados para a destoxificação do atleta (Quadro 3.6).

## ► Considerações finais

Os resultados da interação corpo-mente e o ambiente externo são determinados, por exemplo, por aquilo que comemos e respiramos e pelo estilo de vida que escolhemos, influenciando assim o nosso nível de saúde integral.

### QUADRO 3.6

#### Sugestões para substitutos funcionais de suplementos esportivos caseiros.

##### Repositores hidreletrolíticos e de carboidrato ricos em polifenóis

- Solução (6 a 8% de carboidrato<sup>78,82</sup>) de maltodextrina, suco concentrado de fruta (acerola, açaí, uva, maracujá, maçã, goiaba etc.) e chá-verde ou chá-mate
- Solução (6% de carboidrato<sup>78,82</sup>) de maltodextrina e água de coco com suco concentrado de uva ou de abacaxi (e hortelã)

##### Gel de tapioca

Amolecer a tapioca em água morna. Em seguida, levar rapidamente em banho-maria, até ficar transparente. Bater em liquidificador com suco concentrado de fruta ou de vegetais

##### Coquetel antioxidante/destoxicante e restaurador de glicogênio, para o pós-esforço

- Maltodextrina: 0,8 g de carboidrato/kg de peso corporal<sup>90</sup>



- Whey protein: 0,2 g de proteína/kg<sup>89</sup> (cisteína, metionina, aminoácidos de cadeia ramificada)<sup>90</sup>
- Chá-verde (catequinas)
- Suco de couve (glicosinolatos, magnésio)
- Suco de limão (monoterpenos, vitamina C, eriocitrina)
- Açúcar mascavo orgânico

É incontestável que a prática de exercícios físicos pode favorecer sensivelmente o bem-estar físico e mental. Contudo, a exposição crônica a toxinas ambientais é uma realidade no meio esportivo, especialmente para aqueles atletas que se exercitam ao ar livre, expostos a uma grande variedade de poluentes cujos efeitos na saúde e na *performance* são ainda pouco conhecidos. Além disso, não se conhece ainda o limite no qual o comprometimento de nutrientes com a destoxificação de xenobióticos ultrapassa em importância as exigências nutricionais relacionadas ao exercício e vice-versa. Todavia, a inadequada ingestão dietética certamente prejudicará ambos os processos, o que poderá afetar outros sistemas no organismo.

Considerando as razões discutidas neste capítulo, entende-se que especial atenção necessita ser direcionada ao trinômio exercício, exposição tóxica e nutrição, particularmente se o objetivo do profissional é atuar em conformidade com a proposta da Nutrição Esportiva Funcional, isto é, proporcionar ao atleta, além do ótimo desempenho físico, a necessária harmonia dos sistemas corporais responsáveis pelos processos básicos da saúde integral.

## ► Agradecimentos

Ao Prof. Esp. Jackson Cândido da Silva (Educador Físico), que gentilmente confeccionou o esquema de periodização do treinamento para futebol.

## ► Referências bibliográficas

1. Florida-James G, Donaldson K, Stone V. Athens 2004: the pollution climate and athletic performance. *J Sports Sci.* 2004;22:967-80.
2. Carlisle AJ, Sharp NC. Exercise and outdoor ambient air pollution. *Br J Sports Med.* 2001;5:214-22.
3. Mautz WJ. Exercising animal models in inhalation toxicology: interactions with ozone and formaldehyde. *Environ Res.* 2003;92:14-26.
4. Gibbons SI, Adams WC. Combined effects of ozone exposure and ambient heat on exercising females. *J Appl Physiol.* 1984;57:450-6.
5. Gordon GJ. Role of environmental stress in the physiological response to chemical toxicants. *Environ Res.* 2003;92:1-7.
6. Simons SM, Kennedy RG. Gastrointestinal problems in runners. *Curr Sports Med Rep.* 2004;3:112-16.
7. Gil SM, Yazaki E, Evans DF. Aetiology of running-related gastrointestinal dysfunction – how far is the finishing line? *Sports Med.* 1998;26:365-78.
8. Liska D, Lyon M, Jones DS. Detoxification and biotransformation imbalances. In: Institute for Functional Medicine. *Textbook of Functional Medicine.* Gib Harbor: The Institute for Functional Medicine; 2005. p. 275-98.
9. Parke DV, Ioannides C. The role of nutrition in toxicology. *Annu Rev Nutr.* 1981;1:207-34.
10. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition.* 2004;20:632-44.

11. Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: a new series. *CMAJ*. 2002;166:1041-3.
12. Abelsohn A, Gibson BL, Sanborn MD et al. Identifying and managing adverse environmental health effects: 5. Persistent organic pollutants. *CMAJ*. 2002;166:1549-54.
13. Bland J. Environmental inputs. In: Institute for Functional Medicine. *Textbook of Functional Medicine*. Gib Harbor: The Institute for Functional Medicine; 2005. p. 123-64.
14. Dennis MJ, Massey RC, Cripps G et al. Factors affecting the polycyclic aromatic hydrocarbon content of cereals, fats and other food products. *Food Addit Contam*. 1991;8:517-30.
15. Camargo MC, Toledo MC. Chá-mate e café como fontes de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) na dieta da população de Campinas. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2002;22:49-53.
16. Sharper R, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ*. 2004;328:447-51.
17. Solomon GM, Schetter T. Endocrine disruption and potential human health implications. *Environ and Health*. 2000;163:1471-6.
18. Shea KM. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics*. 2003;111:1467-74.
19. Environmental Protection Agency, Food and Drug Administration. What you need to know about mercury in fish and shellfish. Women who might become pregnant, women who are pregnant, nursing mothers, young children. Disponível em <http://www.epa.gov/waterscience/fish>. Acesso em 05/01/2007.
20. Chicourel EL, Tenuta-Filho A, Sakuma AM et al. Mercúrio em pescado comercializado em São Paulo-SP. *Ciênc Tecnol Aliment*. 1995;15:144-9.
21. Kitahara SM, Okada IA, Sakuma AM et al. Mercúrio total em pescado de água doce. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2005;20:250-3.
22. Morales-Aizpurúa IC, Tenuta-Filho A, Sakuma AM et al. Total mercury contents in shark species commercialized. *Ciênc Tecnol Aliment*. 1999;19. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-20611999000300024&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20611999000300024&lng=es&nrm=iso). Acesso em 23/02/2007.
23. Yallouz A, Campos RC, Louzada A. Níveis de mercúrio em atum sólido enlatado comercializado na cidade do Rio de Janeiro. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2001;21:1-4.
24. Kotaka ET, Zambrone FA. Contribuições para a construção de diretrizes de avaliação do risco toxicológico de agrotóxicos. Campinas: ILSI Brasil; 2001. 160p.
25. Lyon M, Bland J, Jones DS. Clinical approaches to detoxification and biotransformation. In: Institute for Functional Medicine. *Textbook of Functional Medicine*. Gib Harbor: The Institute for Functional Medicine; 2005. p. 543-80.
26. Atkinson G, MacLaren D, Taylor C. Blood lead levels of British competitive cyclists. *Ergonomics*. 1994;37:43-8.
27. Levesque B, Duchesne JF, Gingras S et al. The determinants of prevalence of health complaints among young competitive swimmers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80:32-9.
28. Ryan AJ, Chang RT, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:698-705.
29. Lambert GP. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J Anim Sci*. 2009;87:101-8.
30. Van Nieuwenhoven MA, Vriens BE, Brummer RJ et al. Effect of dehydration on gastrointestinal function at rest and during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2000;83:578-84.
31. Lim CL, Mackinnon LT. The roles of exercise-induced immune system disturbances in the pathology of heat stroke: the dual pathway model of heat stroke. *Sports Med*. 2006;36:39-64.
32. Donaldson K, Stone V, Clouter A et al. Ultrafine particles. *Occup Environ Med*. 2001;58:211-16.

33. Ferreira FM, Madeira VM, Moreno AJ. Interactions of 2,2-bis(p-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene with mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochem Pharmacol.* 1997;53:299-308.
34. Patrick L. Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Altern Med Ver.* 2003;8:106-28.
35. Salvi S, Blomberg A, Rudell B et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:702-9.
36. Meyer ST. O uso de cloro na desinfecção de águas, a formação de trihalometanos e os riscos potenciais à saúde pública. *Cad Saúde Públ.* 1994;10:99-110.
37. Zwiener C, Richardson SD, De Marini DM et al. Drowning in disinfection byproducts? Assessing swimming pool water. *Environ Sci Technol.* 2007;41:363-72.
38. Varraso R, Massin N, Hery M et al. Not only training but also exposure to chlorinated compounds generates a response to oxidative stimuli in swimmers. *Toxicol Ind Health.* 2002;18:269-78.
39. Lambert GP, Broussard LJ, Mason BL et al. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. *J Appl Physiol.* 2001;90:2075-80.
40. Baska RS, Moses FM, Deuster PA. Cimetidine reduces running-associated gastrointestinal bleeding. A prospective observation. *Dig Dis Sci.* 1990;35:956-60.
41. Madeira M, Levine M, Chang TK et al. The effect of cimetidine on dextromethorphan O-demethylase activity of human liver microsomes and recombinant CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:460-7.
42. Thalmann M, Sodeck GH, Kavouras S et al. Proton pump inhibition prevents gastrointestinal bleeding in ultramarathon runners: a randomised, double blinded, placebo controlled study. *Br J Sports Med.* 2006;40:359-62.
43. Leeuwenburgh C, Ji LL. Glutathione depletion in rested and exercised mice: biochemical consequence and adaptation. *Arch Biochim Biophys.* 1995;316:941-9.
44. Wang J, Huang Y. Effects of exercise intensity on lymphocyte apoptosis induced by oxidative stress in men. *Eur J Appl Physiol.* 2005;95:290-7.
45. Pool-Zobel B, Veeriah S, Böhmer FD. Modulation of xenobiotic metabolizing enzymes by anticarcinogens – focus on S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. *Mutat Res.* 2002;591:74-92.
46. Shenker BJ, Pankoski L, Zekavat A et al. Mercury-induced apoptosis in human lymphocytes: caspase activation is linked to redox status. *Antioxid Redox Signal.* 2002;4:379-89.
47. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000;130:2073-85.
48. Thier R, Brüning T, Roos PH et al. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int J Hyg Environ Health.* 2003;206:149-71.
49. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:269-96.
50. Levin B. Nutritional management of inflammatory disorders. Gig Harbor: The Institute for Functional Medicine; 1998.
51. Kall MA, Clausen J. Dietary effect on mixed function P450 1A2 activity assayed by estimation of caffeine metabolism in man. *Hum Exp Toxicol.* 1995;14:801-7.
52. Feng R, Lu Y, Bowman LL et al. Inhibition of activator protein-1, NF-kappaB, and MAPKs and induction of phase 2 detoxifying enzyme activity by chlorogenic acid. *J Biol Chem.* 2005;280:2788-95.
53. Wu CC. Differential effects of garlic oil and its three major organosulfur components on the hepatic detoxification system in rats. *J Agric Food Chem.* 2002;50:378-83.
54. Maltzman TH, Christou M, Gould MN et al. Effects of monoterpenoids on *in vivo* DMBA-DNA adduct

- formation and on phase I hepatic metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*. 1991;12:2081-7.
55. Elegbede DA, Maltzman TH, Elson CE et al. Effects of anticarcinogenic monoterpenes on phase II hepatic metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*. 1993;14:1221-3.
  56. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B et al. Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett*. 2000;154:201-10.
  57. Offord EA, Macé K, Ruffieux C et al. Rosemary components inhibit benzo[a]pyrene-induced genotoxicity in human bronchial cells. *Carcinogenesis*. 1995;16:2057-62.
  58. Sasaki K, Wada K, Tanaka Y et al. Thyme (*Thymus vulgaris* L.) leaves and its constituents increase the activities of xenobiotic-metabolizing enzymes in mouse liver. *J Med Food*. 2005;8:184-9.
  59. Zhang Y, Talalay P. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:2399-403.
  60. Nho CW, Jeffery E. The synergistic upregulation of phase II detoxification enzymes by glucosinolate breakdown products in cruciferous vegetables. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001;174:146-52.
  61. Maliakal PP, Coville PF, Wanwimolruk S. Tea consumption modulates hepatic drug metabolizing enzymes in Wistar rats. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53:569-77.
  62. Nikaidou S, Ishizuka M, Maeda Y et al. Effect of components of green tea extracts, caffeine and catechins on hepatic drug metabolizing enzyme activities and mutagenic transformation of carcinogens. *Jpn J Vet Res*. 2005;52:185-92.
  63. Van Erk MJ, Teuling E, Staal YC et al. Time-and dose-dependent effects of curcumin on gene expression in human colon cancer cells. *J Carcinog*. 2004;3:8.
  64. Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y et al. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92:33-8.
  65. Culm-Merdek KE, Von Moltke LL, Gan L et al. Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: comparison with ritonavir. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:243-254.
  66. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:689-723.
  67. Maiti S, Grant S, Baker SM et al. Stress regulation of sulfotransferases in male rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:235-41.
  68. Penkowa M, Keller P, Keller C et al. Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres. *Exp Physiol*. 2005;90:477-86.
  69. Carvalho G, Fonseca ABB. Detoxificação hepática: considerações nutricionais. *Nutrição, Saúde e Performance*. 2004:40-4.
  70. Centro Brasileiro de Nutrição Funcional. Suporte nutricional a detoxificação hepática. Lâmina com material educativo.
  71. Jeffery E. Component interactions for efficacy of functional foods. *J Nutr*. 2005;135:1223-5.
  72. Haas EM. The detox diet: a how-to & when-to guide for cleansing the body. Berkeley: Celestial Arts; 1996. 128 p.
  73. Hyman M. The detox box. Santa Monica: Padma Media; 2004. 63 p.
  74. Roland N, Nugon-Baudon L, Flinois JP et al. Hepatic and intestinal cytochrome P-450, glutathione-S-transferase and UDP-glucuronosyl transferase are affected by six types of dietary fiber in rats inoculated with human whole fecal flora. *J Nutr*. 1994;124:1581-7.
  75. Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE et al. Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural *Homo sapiens* and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:308-16.
  76. Burckhardt BC, Drinkuth B, Menzel C et al. The renal Na<sup>+</sup>/O dependent dicarboxylate transporter, NaDC-3,

- translocates dimethyl-and disulfhydryl- compounds and contributes to renal heavy metal detoxification. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2628-38.
77. Frisselli A, Mantovani M. Futebol: teoria e prática. São Paulo: Phorte; 1999. 254 p.
  78. Rodriguez NR, Dimarco NM, Langley S et al. 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;109:509-27.
  79. Pastore A, Federici G, Bertini E et al. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta.* 2003;333:19-39.
  80. Myhrstad MC, Carlsen H, Nordström O et al. Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the gamma-glutamylcysteine synthetase catalytical subunit promoter. *Free Radic Biol Med.* 2002;32:386-93.
  81. Rebrin I, Zicker S, Wedekind KJ et al. Effect of antioxidant-enriched diets on glutathione redox status in tissue homogenates and mitochondria of the senescence-accelerated mouse. *Free Radic Biol Med.* 2005;39:549-57.
  82. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº. Regulamento técnico sobre alimentos para atletas. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3bd52c804246848e94aefd01cce3dc94/RDC+dos+Atletas+Dicol.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 24/04/2011.
  83. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:343-8.
  84. Osman MY, Sharaf IA, Osman HM. et al. Synthetic organic food colouring agents and their degraded products: effects on human and rat cholinesterases. *Br J Biomed Sci.* 2004;61:128-32.
  85. Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010;7:5.
  86. Keisler BD, Armsey TD. Caffeine as an ergogenic aid. *Curr Sports Med Rep.* 2006;5:215-19.
  87. Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:737-47.
  88. Porta M, Vioque J, Ayude D. et al. Coffee drinking: the rationale for treating it as a potential effect modifier of carcinogenic exposures. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:289-98.
  89. Williams MB, Raven PB, Fogt DL et al. Effects of recovery beverages on glycogen restoration and endurance exercise performance. *J Strength Cond Res.* 2003;17:12-9.
  90. Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev.* 2004;9:136-56.

# Modulação Nutricional da Resposta Imune em Atletas

Liza Albuquerque Teixeira, Marcelo Macedo Rogero e Raquel Simões Mendes Netto



## ► Introdução

Estudos epidemiológicos e clínicos confirmam o conceito de que o exercício intenso e prolongado e o treinamento exaustivo aumentam o risco de infecções do trato respiratório superior (ITRS), enquanto a prática de exercícios de intensidade moderada diminui o risco de ITRS devido a alterações favoráveis sobre alguns parâmetros de funcionalidade do sistema imune. O exercício físico e a nutrição exercem influências distintas sobre o sistema imune; essas influências parecem ser maiores quando o estresse causado pelo exercício e a nutrição inadequada agem sinergisticamente.

Atletas em programas de treinamento intenso, particularmente envolvidos em eventos de resistência (*endurance* e *ultraendurance*), parecem mais suscetíveis a infecções decorrentes da diminuição da sua imunocompetência<sup>1-3</sup>. A magnitude do processo infeccioso está relacionada a diversos fatores, como duração e intensidade dos treinamentos, carências relativas de macro e/ou micronutrientes, elevado estresse oxidativo gerado pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio e redução dos sistemas antioxidantes intra e extracelulares. Além disso, o consumo excessivo de xenobióticos provenientes do uso indiscriminado de suplementos, o elevado consumo de carboidratos (CHO) simples e a ingestão reduzida de fibras alimentares representam fatores agressores da mucosa intestinal de atletas<sup>4-6</sup>. A regulação imunológica do intestino depende do estabelecimento de uma microbiota endógena bem

equilibrada, fato que tem ampliado a introdução de terapias de intervenção baseadas no consumo de prebióticos e probióticos. Contudo, existem poucos estudos conduzidos com atletas que avaliem a resposta imunológica decorrente da suplementação com prebióticos e/ou probióticos<sup>6-12</sup>.

Por outro lado, muitos são os estudos que reforçam a importância do equilíbrio da oferta de nutrientes na resposta imunológica, especialmente a participação dos CHO. Eles podem ser considerados responsáveis pela melhora dos marcadores de inflamação durante o exercício físico extenuante, seja por mecanismo humoral, hormonal, ou ambos. No entanto, a oferta glicídica total, o momento de sua utilização para o exercício (antes, durante e/ou depois) e os mecanismos responsáveis ainda são focos de grandes estudos na nutrição esportiva.

O objetivo deste capítulo é discutir sobre a modulação nutricional da imunocompetência de indivíduos engajados em exercícios intensos e treinamentos exaustivos.

## ► Sistema imune

As células e moléculas responsáveis pela imunidade formam o sistema imune e sua resposta coletiva e coordenada à introdução de substâncias estranhas é chamada de resposta imunológica<sup>4</sup>. A função fisiológica do sistema imunológico é a defesa contra microrganismos infecciosos; contudo, substâncias estranhas não infecciosas também podem desencadear uma resposta imunológica<sup>5,13</sup>. A defesa contra microrganismos é mediada pelas reações imediatas da imunidade natural, também chamada de inata ou nativa, que consiste em mecanismos de defesa celulares e bioquímicos que já existiam antes do estabelecimento de uma infecção e que estão programados para responder rapidamente a infecções. Os principais componentes do sistema imunológico natural são as barreiras físicas e químicas, como o epitélio e as substâncias antibacterianas presentes nas superfícies epiteliais; células fagocitárias (neutrófilos, macrófagos) e células *natural killer* (NK); proteínas do sangue, incluindo frações do sistema complemento; e outros mediadores da inflamação, e proteínas denominadas citocinas, que regulam e coordenam várias atividades das células da imunidade natural<sup>4,5</sup>.

Em contraste com a imunidade natural, existem outras respostas imunológicas que são estimuladas pela exposição a agentes infecciosos cuja magnitude e capacidade defensiva aumentam com exposições posteriores a um microrganismo em particular. Como esse tipo de imunidade se desenvolve e se adapta em resposta a infecções, é chamada de imunidade adquirida ou específica. As características que definem esse tipo de imunidade incluem uma especificidade extraordinária para distinguir as diferentes moléculas e uma capacidade de memória para responder com mais intensidade a exposições subsequentes ao mesmo microrganismo. O sistema imune específico tem a capacidade de distinguir entre os diferentes microrganismos e moléculas estranhas, incluindo até mesmo aqueles que apresentam uma grande semelhança. Os componentes da imunidade específica incluem os linfócitos B e T. As substâncias estranhas que induzem respostas imunológicas específicas são chamadas de antígenos<sup>4,5,13</sup>.

Existem dois tipos de resposta imunológica específica, a imunidade humoral e a celular, as quais são mediadas por diferentes componentes do sistema imunológico, cuja função é eliminar os diversos tipos de microrganismos. A imunidade humoral é mediada pelas moléculas presentes no sangue e nas secreções das mucosas, chamadas de anticorpos, que são produzidas pelos linfócitos B, também chamadas de células B. Os anticorpos reconhecem os antígenos microbianos,



neutralizam sua infecciosidade e os preparam para serem eliminados por diversos mecanismos efetores. Esse tipo de imunidade é o principal mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e suas toxinas, pois os anticorpos são especializados, e diferentes tipos de anticorpos podem ativar diversos mecanismos efetores. Por exemplo, alguns tipos de anticorpos favorecem o processo de fagocitose, enquanto outros estimulam a liberação de mediadores de inflamação, como aqueles liberados por mastócitos<sup>4,5,13</sup>.

A imunidade celular é mediada pelos linfócitos T, também chamados de células T. Microrganismos intracelulares, como os vírus e algumas bactérias, sobrevivem e proliferam-se no interior de células fagocitárias e de outras células do hospedeiro, nas quais estão protegidas dos anticorpos. A defesa contra tais infecções é função da imunidade celular, que promove a destruição dos microrganismos localizados em células fagocitárias ou a destruição das células infectadas para eliminar os reservatórios de infecção<sup>4,5</sup>.

Todas as respostas imunológicas humorais e celulares contra antígenos estranhos apresentam determinadas propriedades fundamentais, que refletem as propriedades dos linfócitos, os intermediários dessas respostas. Assim, temos como principais características da resposta imunológica específica:

- Especificidade: garante que antígenos distintos desencadeiem respostas específicas
- Diversidade: permite que o sistema imunológico responda a uma grande variedade de antígenos
- Memória: leva a uma acentuação das respostas a exposições posteriores ao mesmo antígeno
- Especialização: gera respostas que são apropriadas para a defesa contra tipos diferentes de microrganismos
- Autolimitação: permite que o sistema imunológico responda à exposição a novos antígenos
- Tolerância a antígenos próprios: previne os danos ao hospedeiro durante a resposta a antígenos estranhos.

A comunicação no sistema imune específico e entre os sistemas natural e específico é assegurada pelo contato direto das células, envolvendo moléculas de adesão e produção de mensageiros químicos. Os principais mensageiros químicos são proteínas chamadas citocinas, que regulam a atividade das células que produzem citocinas e outras células. Cada citocina pode ter atividades múltiplas sobre diferentes tipos celulares<sup>5,13</sup>.

Quando ocorre um estímulo imunológico, o sistema imune natural ou inato, incluindo os componentes inflamatórios, age diretamente a fim de eliminar o agente agressor, utilizando inicialmente o sistema complemento, a fagocitose etc. As citocinas, assim como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) e as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), produzidas pelas células envolvidas nessa resposta natural, especialmente monócitos e macrófagos, regulam essa resposta e agem sistemicamente no fígado, promovendo a síntese de proteínas de fase aguda; no músculo esquelético e no tecido adiposo, induzindo a proteólise e a lipólise, respectivamente; e no cérebro, reduzindo o apetite e induzindo ao estado febril<sup>13</sup> (Figura 4.1).

Citocinas também estão envolvidas no processo de apresentação de antígenos. Nesse contexto, as células apresentadoras de antígenos – que incluem células dendríticas e macrófagos –

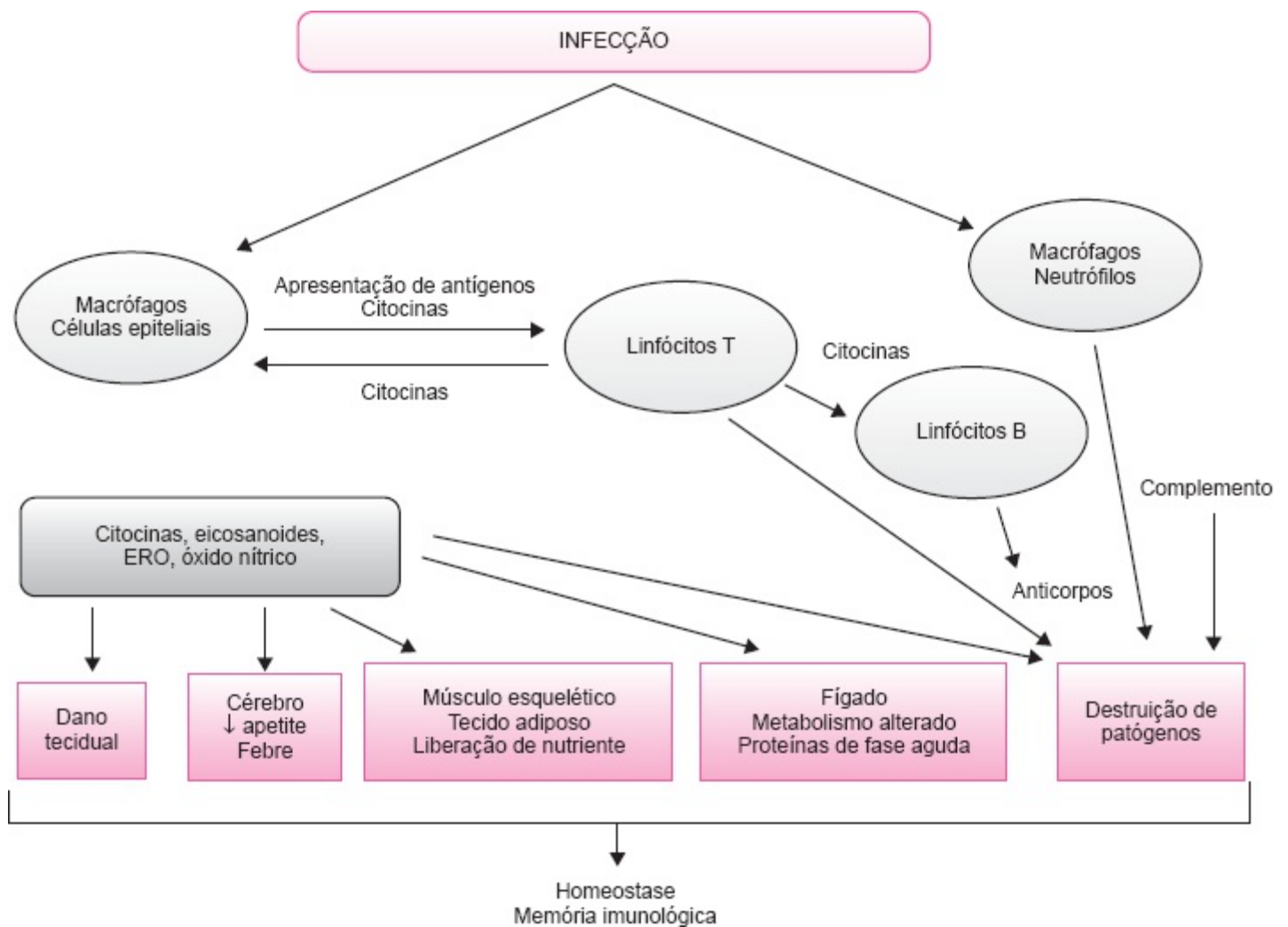


apresentam o antígeno ao linfócito T, o que permite a ativação da resposta imune específica. Os linfócitos T produzem citocinas que regulam a atividade das células envolvidas no sistema imune natural (monócitos, macrófagos, células NK), promovem a proliferação de linfócitos B e T e induzem a produção de anticorpos pelos linfócitos B. Assim, pela eficácia da integração entre as respostas imunes natural e específica, o antígeno é eliminado e uma das características imunológicas, a memória, é mantida<sup>5,13</sup>.

## ■ Componentes celulares do sistema imune específico

Os linfócitos são as únicas células do corpo capazes de reconhecer e distinguir de modo específico diversos determinantes antigênicos e são, conseqüentemente, responsáveis por duas características relevantes da resposta imunológica, a especificidade e a memória<sup>4,5</sup>.

Os linfócitos B reconhecem antígenos extracelulares e diferenciam-se em células secretoras de anticorpos, funcionando, assim, como mediadores da imunidade humoral. Os linfócitos T consistem em populações funcionalmente distintas: linfócitos T *citotóxicos* e linfócitos T *auxiliares*. Os linfócitos T citotóxicos destroem células infectadas por vírus, bactérias e outros microrganismos intracelulares<sup>4,5</sup>. Proteínas de membrana são utilizadas como marcadores fenotípicos para distinguir populações de linfócitos funcionalmente distintas. Por exemplo, a maioria das células T auxiliares expressa uma proteína de superfície chamada CD4, ao passo que a maioria dos linfócitos T citotóxicos expressa uma proteína de superfície diferente, chamada CD8<sup>4,5</sup>. Uma terceira classe de linfócitos, as células NK, está envolvida na imunidade natural contra os vírus e outros microrganismos extracelulares. Essas células não necessitam de qualquer tipo de sensibilização prévia ou específica aos corpos estranhos e demonstram uma atividade citolítica espontânea contra células tumorais e células infectadas por vírus<sup>4,5</sup>.



**Figura 4.1** Visão geral da resposta imune em uma situação de infecção. ERO = espécies reativas de oxigênio. Adaptada de Calder e Kew<sup>5</sup>.

As respostas imunes são elaboradas primariamente pelos leucócitos, que compreendem vários tipos celulares diferentes. Os leucócitos são encontrados em diversos órgãos e tecidos linfoides e na circulação sanguínea e linfática. Essas células originam-se a partir de células-tronco na medula óssea e posteriormente sofrem maturação e diferenciação em tecidos linfoides primários, tais como timo e medula óssea. Essas células interagem com outras células e agentes estranhos em tecidos linfoides secundários (linfonodos, baço, intestino)<sup>4,5,13</sup>.

Os linfonodos são os locais em que as células B e T respondem aos antígenos que são coletados pela linfa, a qual atua na drenagem de tecidos periféricos. O baço é o órgão no qual os linfócitos respondem aos antígenos presentes no sangue e é um importante filtro sanguíneo, em que macrófagos fagocitam microrganismos e outras partículas recobertas de anticorpos (opsonizados) do sangue. Pessoas que não têm baço são mais suscetíveis a infecções. Tanto os linfonodos como o baço são divididos em zonas de células B (folicúlos) e zonas de células T. Nas zonas de células T, também é observada a presença de células dendríticas maduras, que são células apresentadoras de antígenos especializadas para a ativação das células T inativas<sup>4,5,13</sup>.

Assim como a pele, as superfícies mucosas dos tratos gastrointestinal e respiratório são colonizadas por linfócitos e células apresentadoras de antígenos, que iniciam as respostas imunológicas contra os antígenos ingeridos e inalados. Semelhantemente ao que ocorre com a pele, o epitélio das mucosas forma uma barreira entre os ambientes interno e externo, sendo, consequentemente, um importante local de entrada de microrganismos.

Na mucosa do trato gastrointestinal, os linfócitos estão presentes em grandes quantidades, em três regiões principais: (I) na camada epitelial; (II) espalhados pela lâmina própria; e (III) em coleções organizadas na lâmina própria chamada de placas de Peyer. A maioria dos linfócitos intraepiteliais é constituída por células T do tipo CD8<sup>+</sup> <sup>4,5,13</sup>. A lâmina própria intestinal contém uma população mista de células que inclui os linfócitos T, que são em sua maioria CD4<sup>+</sup> e têm o fenótipo de células ativadas; contém também grande quantidade de linfócitos B e plasmócitos ativados, assim como macrófagos, células dendríticas, eosinófilos e mastócitos<sup>4,5</sup>. Além dos linfócitos espalhados, o sistema imune associado às mucosas contém tecidos linfóides organizados, sendo as placas de Peyer do intestino delgado as mais importantes. Têm um número pequeno de células T CD4<sup>+</sup> e algumas das células intraepiteliais que as revestem são células M especializadas. Essas células não têm microvilosidades, fazem pinocitose ativamente e transportam macromoléculas do lúmen intestinal para os tecidos infraepiteliais. Parecem desempenhar uma importante função no transporte dos antígenos para as placas de Peyer. Não obstante, é necessário enfatizar que as células M não desempenham o papel das células apresentadoras de antígenos<sup>4,5</sup>.

## ► Tecido linfoide associado ao intestino

O papel principal do trato gastrointestinal é digerir, absorver e excretar nutrientes, assim como reconhecer os requerimentos e as demandas metabólicas para crescimento e desenvolvimento normais. Porém, ele também desempenha outras funções complexas como a função imunológica, a destoxificação e a síntese de hormônios e de neurotransmissores<sup>14</sup>. Além disso, a mucosa intestinal protege o organismo contra a constante presença de antígenos provenientes de alimentos e microrganismos que alcançam o lúmen intestinal. Essa proteção é garantida por muitos fatores, incluindo a saliva, o ácido clorídrico, o peristaltismo, o muco, a proteólise intestinal, a microbiota intestinal, as células *goblets* – células mucosas que recobrem a superfície epitelial do trato gastrointestinal – e pela membrana das células epiteliais com a junção dos complexos intercelulares, que garantem o equilíbrio da permeabilidade intestinal<sup>6</sup>.

Os mecanismos regulatórios da resposta imunológica intestinal ocorrem em compartimentos fisiológicos distintos: os agregados foliculares e as placas de Peyer distribuídos sobre a mucosa, o epitélio intestinal e os locais secretórios<sup>15</sup>. A lâmina própria é dotada por linfócitos pertencentes à linhagem de células B. A produção de anticorpos do tipo imunoglobulina A (IgA) é abundante na superfície mucosa, a qual é resistente à proteólise intraluminal e não ativa o sistema complemento ou a resposta inflamatória, possibilitando, assim, uma secreção ideal a fim de proteger essa superfície. Existem diferenças entre as partes superior e inferior do sistema imune intestinal que se referem à distribuição e produção de anticorpos. A IgA<sub>1</sub> é predominante no intestino delgado, ao passo que a IgA<sub>2</sub> é mais frequentemente encontrada no cólon; esta última é mais resistente às proteases bacterianas<sup>6</sup>. A secreção de anticorpos IgA no intestino é parte comum do sistema imune mucoso, que inclui os tratos respiratório, lacrimal e salivar e as glândulas mamárias. Consequentemente, uma resposta imune iniciada no tecido linfoide intestinal pode afetar a resposta imunológica em outras superfícies mucosas<sup>15</sup>.

## ► Imunidade em atletas

## ■ Efeito do exercício moderado

Estudos demonstram que exercícios regulares com duração ( $< 60$  min) e intensidade ( $< 60\%$  do consumo máximo de oxigênio [ $\text{VO}_2$  máx]) moderadas estão associados a menores perturbações para o sistema imunológico, contribuindo para redução da suscetibilidade a contrair ITRS, em comparação a exercícios de longa duração e alta intensidade<sup>16,17</sup>.

Karacabey *et al.*<sup>18</sup>, durante estudo realizado com 40 atletas mulheres, divididas em dois grupos (grupo 1: 20 atletas realizando 30 min de exercício aeróbio; grupo 2: 20 atletas realizando exercício anaeróbio, teste de Wingate por 30 s; e grupo 3: grupo-controle, constituído por 20 mulheres sedentárias), verificaram que, antes do início do exercício, as dosagens de IgA e IgG se encontravam elevadas nos grupos 1 e 2 em comparação ao grupo-controle e a concentração sérica de cortisol no grupo 3 era significativamente maior ( $p < 0,05$ ). Após o exercício, os níveis de complementos 3 e 4 reduziram-se significativamente nos grupos 1 e 2 ( $p < 0,05$ ) e os níveis de IgA, IgG ( $p < 0,05$ ) e IgM ( $p < 0,01$ ) estavam significativamente maiores somente no grupo 1, assim como as dosagens hormonais de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Os autores concluíram que exercícios moderados, realizados regularmente, exercem efeitos favoráveis sobre o sistema imune, elevando a concentração sérica de imunoglobulinas consideradas como potentes fatores de proteção.

Um parâmetro bastante investigado é a concentração de IgA salivar em relação à prática de exercícios regulares, visto que sua supressão está associada ao aumento de infecções do trato respiratório superior. Klentrou *et al.*<sup>16</sup> investigaram durante 12 semanas nove indivíduos realizando treinamento moderado; foram avaliados o  $\text{VO}_2$  máx, a concentração de IgA e a proporção da concentração de IgA e albumina. Durante o mesmo período, sintomas relacionados à infecção do ITRS foram analisados diariamente. O número de dias relacionado aos sintomas de resfriado diminuiu significativamente no grupo, principalmente nas últimas semanas de treinamento; houve aumento significativo na concentração de IgA e na razão IgA/albumina após o treino. Tanto a concentração de IgA como a proporção IgA:albumina foram significativamente relacionadas ao número de dias com sintomas de resfriado ( $p < 0,01$ ), demonstrando que exercícios regulares com intensidade moderada resultam no aumento da concentração de IgA, que pode contribuir para a redução do risco de contrair infecções. Na mesma linha de estudos, Akimoto *et al.*<sup>19</sup> demonstraram, após acompanhar 45 idosos submetidos a 12 meses de treinamento moderado, que a concentração e a secreção de IgA salivar aumentaram significativamente ( $p < 0,01$ ), sugerindo o benefício sobre o sistema imune mucoso com a prática de exercícios regulares moderados.

Yan *et al.*<sup>20</sup> estudaram o efeito do exercício moderado regular sobre a imunidade em homens, divididos em três grupos por faixa etária (jovens: 20 a 39 anos; meia-idade: 40 a 59 anos; e idosos: mais de 60 anos), acompanhados de grupos-controle com idades semelhantes. Os autores observaram que a concentração de células NK aumentou significativamente no grupo de idosos que praticou exercícios regularmente, e houve um declínio da atividade fagocitária de neutrófilos associado à idade, porém, foi menor no grupo de idosos ativos. Desse modo, foi demonstrando o benefício de exercícios regulares moderados, principalmente em idosos, em certos aspectos imunológicos.

## ■ Efeito do exercício intenso

É notório que o exercício físico traz muitos efeitos benéficos à saúde. Porém, sabe-se que o exercício intenso ou prolongado induz o aumento do estresse oxidativo, devido ao desequilíbrio entre a liberação excessiva de ERO e a ação de substâncias antioxidantes, seja pelo aumento da produção mitocondrial e citoplasmática de superóxido, por mecanismos de isquemia e reperfusão seja pela auto-oxidação das catecolaminas. Assim como pode interferir nos mecanismos de defesas antioxidantes que incluem a disponibilidade orgânica de micronutrientes como as vitaminas C e E, minerais como zinco, selênio, cobre e manganês, os quais atuam como cofatores das enzimas antioxidantes intracelulares superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx)<sup>21-23</sup>.

Existem vários mecanismos pelos quais as ERO de oxigênio podem ser produzidas durante o exercício. Um deles é pela oferta aumentada de oxigênio na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, produzindo o radical superóxido, uma vez que o consumo de oxigênio orgânico está aumentado em cerca de 10 a 20 vezes e a captação de oxigênio pelo tecido muscular cerca de 100 a 200 vezes durante um exercício intenso<sup>22,24</sup>. Outra via produtora de ERO é o mecanismo de isquemia e reperfusão. Durante o exercício, o fluxo de sangue é distribuído por vários órgãos e tecidos, incluindo os músculos em atividade, e partes dessas regiões podem experimentar momentos de hipoxia devido ao suprimento de oxigênio ser inferior à demanda energética imposta pelo exercício. Ao término do exercício, essas regiões são reoxigenadas, o que pode provocar uma produção exacerbada de ERO<sup>22,25,26</sup>.

Durante e após uma sessão de exercício intenso nota-se um aumento na concentração plasmática de neutrófilos, enquanto a concentração de linfócitos é elevada durante e diminui após o término de uma atividade de longa duração<sup>2</sup>. Essa concentração linfocitária aumentada é provavelmente decorrente do recrutamento para o compartimento vascular de todas as subpopulações de linfócitos: células T CD4<sup>+</sup>, células T CD8<sup>+</sup>, células B CD19<sup>+</sup>, células NK CD16<sup>+</sup> e células NK CD56<sup>+</sup>, sendo que após o exercício a contagem de linfócitos no sangue periférico diminui<sup>3</sup>. Algumas dessas alterações fisiológicas podem ser vistas no Quadro 4.1.

Mueller *et al.*<sup>27</sup> avaliaram o efeito imunológico de 2 meses de treinamento de resistência em 10 esquiadores em competição, 10 atletas moderadamente treinados e 10 indivíduos-controle. Eles verificaram que a contagem de linfócitos T periféricos diminuiu no grupo de atletas competidores e, em contraste, o número de células NK no sangue periférico aumentou no mesmo grupo. Além disso, a indução da expressão de IL-12 seguida pela estimulação de monócitos foi significativamente reduzida no grupo em competição. Em comparação com os outros dois grupos, os atletas moderadamente treinados apresentaram um aumento significativo na produção de interferona-gama (IFN- $\gamma$ ) e na estimulação de células T, sugerindo que o sistema imune pode-se beneficiar com treinamentos de resistência moderados pelo aumento da capacidade em gerar IFN- $\gamma$ , ao passo que após sessões repetidas de exercícios exaustivos há redução na regulação feita por IFN- $\gamma$  e IL-12.

Durante o exercício, a atividade das células NK pode não se alterar ou reduzir dependendo da intensidade do exercício. Após uma série de exercício intenso e de longa duração, a contagem e a atividade citolítica dessas células é reduzida a valores abaixo dos encontrados antes do exercício. A redução máxima de sua concentração e atividade ocorre entre 2 e 4 h após o exercício<sup>3</sup>.

Miles *et al.*<sup>28</sup> investigaram o efeito de 6 meses de intenso treinamento de resistência sobre parâmetros imunológicos. Foram coletadas amostras de sangue no início do programa de treinamento, no terceiro e no sexto mês. A contagem de células NK aumentou no terceiro mês e no

grupo em treinamento, e não no grupo-controle; esse aumento não esteve presente no final do estudo (sexto mês), demonstrando uma alteração transitória. A proliferação linfocitária foi similar em todos os momentos tanto no grupo-controle como no grupo em treinamento. Os autores concluíram que o treinamento de resistência induz a um transitório aumento na conta-gem das células NK, mas exerce pouco efeito sobre a proliferação de linfócitos.

O sistema imunológico secretório dos tecidos mucosos, como o trato respiratório superior, é considerado por muitos imunologistas a primeira barreira contra a colonização por microrganismos patogênicos. Embora a IgA só constitua de 10 a 15% do total de imunoglobulinas no plasma, esta é a classe predominante nas secreções mucosas, e seus níveis estão diretamente relacionados à resistência a infecções do trato respiratório superior, mais do que qualquer outra imunoglobulina<sup>29</sup>. A concentração de IgA e IgM reduz-se imediatamente após uma sessão de exercícios intensos, porém geralmente retorna aos valores normais após 24 h. Entretanto, treinamentos intensos durante vários anos podem resultar em baixa concentração de IgM e IgA salivar, particularmente a subclasse IgA<sub>1</sub>, fato associado ao aumento do risco de doenças respiratórias em atletas<sup>30,31</sup>.

QUADRO 4.1		Efeitos do exercício intenso sobre o sistema imune.	
	Durante o exercício	Após o exercício	
Neutrófilos	↑	↑↑	
Monócitos		↑	
Linfócitos	↑	↓	
Células T CD4 <sup>+</sup>	↑	↓	
Células T CD8 <sup>+</sup>	↑	↓	
Células B CD19 <sup>+</sup>	↑	↓	
Células NK CD16 <sup>+</sup> e CD56 <sup>+</sup>	↑	↓	
Apoptose linfocitária	↑	↓	
IgA salivar	↓	↓	
Atividade das células NK	↑	↓	
Proteína C reativa		↑	
Concentração plasmática TNF-α	↑	↑	
Concentração plasmática IL-1	↑	↑	



Concentração plasmática IL-6	↑↑	↑
Concentração plasmática IL-1ra	↑↑	↑
Concentração plasmática IL-10	↑	↑
Concentração plasmática TNF-R	↑	↑
Concentração plasmática MIP-1β, IL-8		↑

↑ = aumentado; ↓ = diminuído; ↑ ↑ = aumento acentuado; Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; MIP = proteína inflamatória de macrófagos; NK = *natural killer*; TNF = fator de necrose tumoral; TNF-R = receptor para fator de necrose tumoral. Adaptado de Pedersen e Hoffman-Goetz<sup>3</sup>.

Após acompanhar 17 jogadoras de tênis durante longas sessões de treinamento (1 a 3 h ou mais) com intensidade elevada por 12 semanas, Novas *et al.*<sup>32</sup> investigaram a associação temporal entre treinamentos intensos, incidência de ITRS e concentração salivar de IgA. Os dados demonstraram que os sintomas relacionados à ITRS foram significativamente associados à duração elevada dos treinamentos e as concentrações de IgA salivar reduziram-se drasticamente após 1 h de jogo. Ao final das 12 semanas de estudo, os autores constataram que a concentração e a secreção de IgA salivar pré-exercício estiveram diretamente associadas à quantidade de treinamento efetuado durante os dias e as semanas antecedentes. Concluíram que exercícios intensos com longa duração suprimem a secreção de IgA salivar, o que pode ser um fator de risco para as ITRS.

Simpson *et al.*<sup>33</sup> examinaram o efeito de uma competição de corrida em terreno montanhoso (7 km) realizada por sete atletas sobre os marcadores de danos musculares, o estresse oxidativo e as alterações imunológicas antes, imediatamente após e 48 h depois da realização do exercício. Verificaram que a concentração sérica de creatinocinase (CK, *creatine kinase*), marcador de dano celular muscular, aumentou significativamente 48 h após o exercício e foi diretamente relacionada à sensação de dor muscular relatada pelos atletas. As concentrações plasmáticas de malondialdeído (MDA), produto final da peroxidação lipídica, IL-8, circulação de monócitos e leucócitos totais também se encontraram elevadas nesse momento. Porém, a IL-8 aumentou imediatamente após o exercício, o que pode ter contribuído para o recrutamento de neutrófilos para os tecidos lesionados; MDA e CK aumentaram de maneira similar, sugerindo uma possível relação entre os danos musculares e a presença de ERO. O estudo também demonstrou que a capacidade antioxidante total elevou-se de maneira significativa imediatamente após o exercício, propondo uma proteção antioxidante plasmática contra a peroxidação lipídica induzida pelo exercício ou, simplesmente, sugerindo o resultado de uma hemoconcentração induzida pelo exercício; nenhuma evidência sobre a resposta de fase aguda foi observada, exceto pelo aumento de CK e dor muscular; no entanto, foi observada elevação plasmática de TNF-α, citocina pró-inflamatória envolvida na liberação de proteínas da fase aguda pelo fígado. Outra possibilidade é que a duração da corrida tenha sido insuficiente para provocar danos teciduais capazes de estimular uma resposta de fase aguda pelo sistema imunológico.

Alguns trabalhos têm demonstrado que períodos de exercício intenso podem ser seguidos por



uma fase de imunossupressão chamada de “janela aberta” e que esse período pode durar de 3 a 72 h<sup>3,34</sup>. Durante o período de imunossupressão, bactérias e especialmente vírus podem invadir o corpo e infecções podem estabelecer-se. A “janela aberta” é causada pelas modificações que ocorrem nos componentes do sistema imune, levando-o ao desequilíbrio. A concentração plasmática de cortisol aumenta somente em exercícios de longa duração e está diretamente relacionada à manutenção da neutrofilia e da linfopenia após exercícios intensos e prolongados<sup>3</sup>.

## ■ Trato gastrointestinal

Inicialmente, conferiam-se ao trato gastrointestinal apenas funções como digerir, absorver nutrientes e excretar os produtos finais da digestão. Hoje em dia, sabemos que ele desempenha funções bem mais abrangentes, como função imunológica, destoxificação, síntese de hormônios e de neurotransmissores<sup>14</sup>. Particularmente, o intestino é desafiado constantemente por uma variedade de antígenos encontrados na rota entérica, sendo exposto a rápidas e constantes mudanças em sua composição pela carga antigênica proveniente de alimentos e microrganismos que alcançam o lúmen intestinal. Segundo Cummings *et al.*<sup>35</sup>, a mucosa intestinal constitui a maior interface com meio externo, portanto é dotada de estruturas e processos dinâmicos responsáveis pela defesa imunológica intestinal, que incluem uma microbiota específica, a barreira mucosa, o tecido linfóide intestinal e a motilidade intestinal.

Atletas de elite são mais suscetíveis à ocorrência de lesões de células epiteliais intestinais se comparados a indivíduos engajados em treinamento de intensidade moderada. Entre alguns fatores que colaboram para tal fato, destacam-se: elevado volume e intensidade do treinamento; tempo de recuperação reduzido; uso excessivo de suplementos contendo elevada quantidade de xenobióticos (aditivos químicos como corantes, estabilizantes, conservantes, flavorizantes); e alto consumo de carboidratos simples associado à pequena ingestão de fibras alimentares. Esses fatores podem desencadear um quadro de disbiose intestinal, que contribui diretamente para alterações na permeabilidade da superfície mucosa intestinal e, conseqüentemente, prejuízo da função imunológica. Nesse contexto, a contribuição dos prebióticos e probióticos surge como uma potencial maneira de redução do risco e de tratamento dos distúrbios intestinais e imunológicos.

### Prebióticos

O termo *prebióticos* foi introduzido por Gibson e Roberfroid<sup>8</sup> como ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e/ou a atividade de bactérias intestinais específicas benéficas à saúde do organismo hospedeiro. Na prática, são CHO que não podem ser digeridos por enzimas humanas e, portanto, são chamados de carboidratos resistentes<sup>36</sup>.

Para classificar um ingrediente alimentar como prebiótico, alguns critérios precisam ser estabelecidos, como: não ser hidrolisado ou absorvido em nenhum segmento do trato gastrointestinal; ser um substrato seletivo para uma ou mais bactérias potencialmente benéficas ao intestino grosso; estimular a reprodução e/ou a ativação metabólica dessas bactérias; alterar benéficamente o meio ambiente colônico e induzir efeitos vantajosos para o indivíduo, sejam locais ou sistêmicos<sup>37</sup>.

Para que a utilização dos prebióticos seja eficaz, a concentração inicial da microbiota endógena e o pH intraluminal são fatores determinantes<sup>37</sup>. De todos os prebióticos disponíveis, os únicos que já foram estudados para serem classificados como ingredientes alimentares funcionais são a inulina e os fruto-oligosacarídeos (FOS), que quando alcançam o cólon são fontes

potenciais para a fermentação pela microbiota intestinal, principalmente por bifidobactérias e lactobacilos, produzindo substratos metabólicos e energéticos. Além disso, exercem efeito laxativo sobre a função intestinal, por meio de mecanismos como a estimulação do crescimento microbiano e o aumento da massa celular bacteriana, que contribuem para o estímulo da peristalse<sup>36,37</sup>.

O maior produto do metabolismo dos prebióticos são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), quais sejam acetato, propionato e butirato, que modificam a microbiota colônica, reduzem o pH intestinal, aumentam a proliferação epitelial colônica e modulam a função intestinal do cólon, além de estimularem a motilidade e serem combustíveis preferenciais dos colonócitos, sugerindo importante função na integridade da barreira epitelial<sup>36–39</sup>.

Whelan *et al.*<sup>40</sup> investigaram o efeito do consumo de fórmulas enterais com e sem prebiótico sobre a microbiota fecal e a produção de AGCC em 10 indivíduos saudáveis durante o período de 14 dias, em estudo randomizado e duplo-cego. Constataram que a dieta enteral com adição de prebióticos (5,1 g/ℓ) e fibras (8,9 g/ℓ) aumentou significativamente a população de bifidobactérias e resultou em maiores concentrações de AGCC. Bouhnik<sup>41</sup> demonstrou que a ingestão de FOS, em doses de 12,5 g/dia durante 3 dias, produziu efeitos significativos de redução da contagem de anaeróbios totais nas fezes, queda de pH, atividade de nitrorredutases, azorredutases e betaglicuronidases, queda nas concentrações de bile ácida e esterol neutro, ou seja, leva ao aumento da colonização de bifidobactérias.

Existem vários estudos que comprovam os efeitos benéficos da ingestão de FOS. Esses açúcares não convencionais foram classificados como assistentes da “microbiota amigável” do trato intestinal, como lactobacilos e bifidobactérias. Melhoram o metabolismo de bifidobactérias capazes de fermentá-los em alguma extensão do trato intestinal, diminuem o pH do cólon intestinal, destroem bactérias putrefativas e reduzem os níveis de colesterol total. A incorporação desse prebiótico na dieta ou uma suplementação intensifica a viabilidade e a adesão dessas bactérias benéficas ao trato gastrointestinal, modificando a composição de sua microbiota. Ao mesmo tempo, bactérias patogênicas, incluindo *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* e outras, têm sido concomitantemente inibidas<sup>37,42–45</sup>.

O equilíbrio produzido na microbiota intestinal pelo consumo de FOS estimula outros benefícios no metabolismo humano, como redução da pressão sanguínea em pessoas hipertensas, alterações do metabolismo de ácidos gástricos e redução da absorção de CHO e lipídios, melhorando o metabolismo dos diabéticos<sup>46</sup>. Ainda se observam aumento da digestão e do metabolismo da lactose, aumento da síntese de vitaminas, principalmente as do complexo B, e aumento da produção de compostos imunoestimulantes, que têm atividade antitumoral<sup>47</sup>.

Guigoz *et al.*<sup>48</sup> investigaram o efeito do fornecimento de 8 g de FOS diariamente durante 3 semanas sobre a microbiota fecal e o sistema imune não específico em idosos que recebiam cuidados médicos em casa. Observaram um aumento no número de bifidobactérias fecais, acompanhado por aumento significativo na contagem de linfócitos totais, células T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>, e concluíram que a suplementação com FOS é benéfica no sentido de melhorar a microbiota intestinal e estimular o sistema imunológico pela proliferação linfocitária.

## Probióticos

A microbiota normal do ser humano está distribuída ao longo de todo o trato gastrointestinal, embora sua maior concentração se encontre no cólon intestinal. A boca comporta uma microbiota

complexa que consiste em bactérias anaeróbias estritas e facultativas; a parte superior do trato digestório (estômago, duodeno e jejuno) tem uma microbiota esparsa com  $\leq 1 \times 10^8$  unidades formadoras de colônia/g de conteúdo; do íleo até o intestino grosso, a concentração de bactérias aumenta gradualmente, alcançando  $1 \times 10^{11}$  a  $10^{12}$  unidades formadoras de colônia/g no cólon. Essa microbiota intestinal tem papel fundamental na defesa do organismo, uma vez que promove a resposta imunológica específica em níveis local e sistêmico, mantém a tolerância oral e estimula a maturação do tecido linfóide intestinal<sup>10,37,49</sup>.

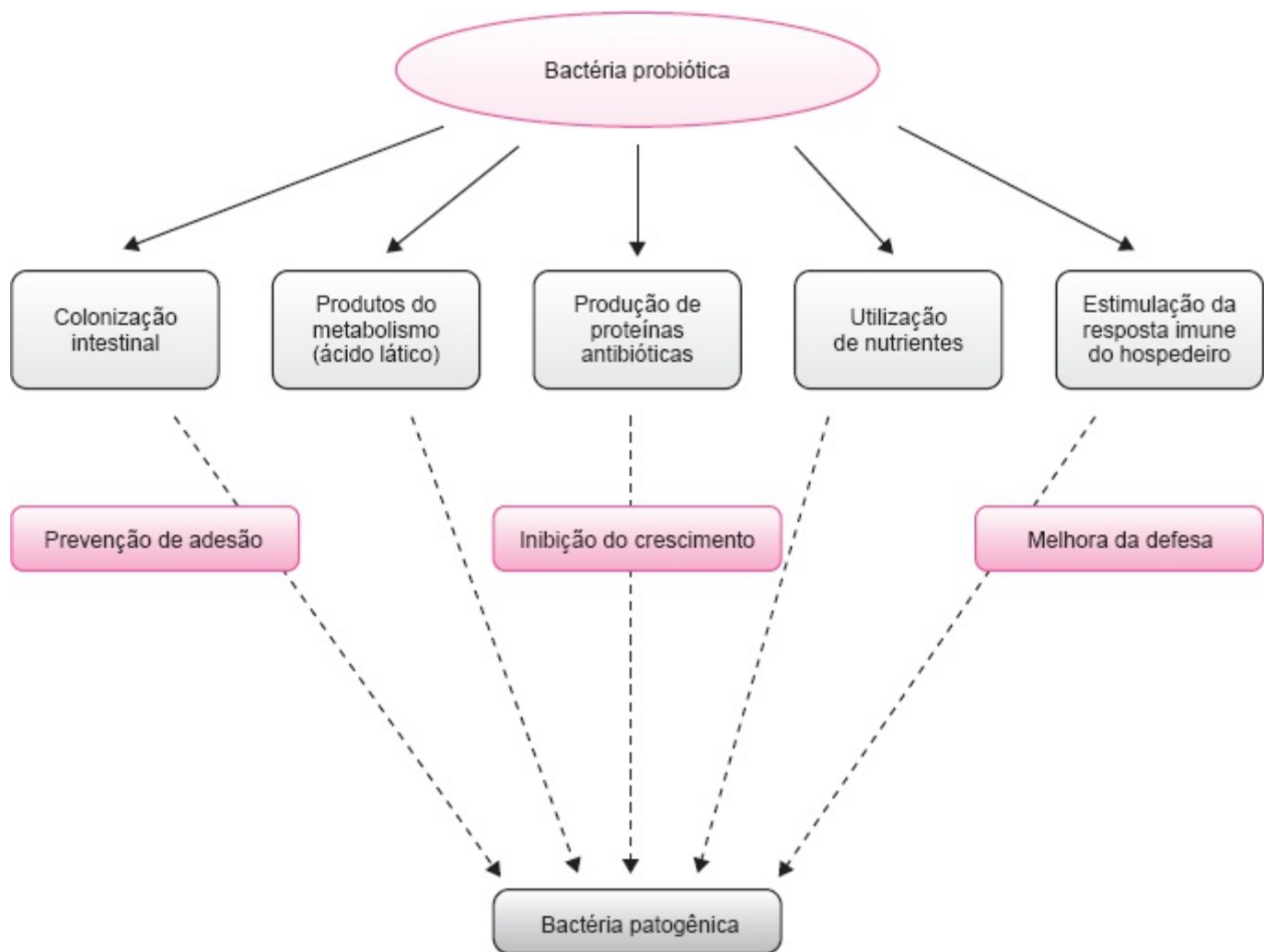
A demonstração de que a microbiota intestinal é um importante constituinte da barreira mucosa intestinal tem introduzido o conceito da terapia probiótica: aplicação terapêutica de potenciais microrganismos benéficos à saúde. Portanto, os probióticos podem ser definidos como um suplemento de microrganismos vivos que afetam benéficamente a saúde do hospedeiro pela melhora de seu equilíbrio microbiano<sup>6,12,50</sup>. Para que os microrganismos sejam considerados probióticos, devem atender a uma série de critérios, tais como: pertencer à mesma espécie de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal do hospedeiro; ser seguro para o consumo humano ou não ser patogênico; ter um efeito benéfico demonstrado para a saúde do hospedeiro; ser capaz de sobreviver pelo trânsito gastrointestinal; ser resistente e estável ao pH gástrico e às enzimas digestórias; ter aderência à parede epitelial das células intestinais; e um número significativo de bactérias viáveis deve conseguir sobreviver a períodos de estocagem prolongados<sup>6,50,51</sup>. As espécies mais frequentemente utilizadas como probióticos são *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* e *Streptococcus*<sup>52</sup>.

Entre os efeitos benéficos dos probióticos comprovados cientificamente, podemos mencionar a melhora da digestão e da absorção de vários nutrientes, como lactose, amido, cálcio e algumas vitaminas, a manutenção do equilíbrio saudável da microbiota intestinal<sup>53-59</sup>, a normalização do trânsito intestinal, tanto em situações de diarreia como na de constipação intestinal<sup>53,60,61</sup>, a produção de AGCC, desempenhando uma proteção contra alterações patológicas na mucosa do cólon intestinal<sup>59</sup>, a estimulação imunológica local e sistêmica<sup>6,10,11</sup>, a melhora dos sintomas associados à intolerância à lactose<sup>53,62,63</sup>, o uso no tratamento das alergias alimentares<sup>64</sup>, a redução nos níveis plasmáticos dos lipídios<sup>65</sup> e a atividade antitumoral<sup>53,66</sup>. A Figura 4.2 demonstra as principais funções das bactérias probióticas no trato gastrointestinal humano.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado por Olivares *et al.*<sup>67</sup>, foi investigado, em pessoas saudáveis, o efeito imunológico da ingestão de um produto fermentado contendo duas novas cepas de probióticos, *Lactobacillus gasseri* (CECT 5714) e *Lactobacillus coryniformis* (CECT 5711), que comparado a outro produto fermentado, o iogurte-padrão. Os autores observaram que o consumo de ambos os produtos aumentou a proporção de células fagocitárias, incluindo monócitos e neutrófilos, assim como suas atividades fagocitárias. Entretanto, o produto contendo as novas cepas de probióticos aumentou também a proporção de células NK e a concentração de IgA; constataram ainda que os efeitos foram maiores após 2 semanas de tratamento quando em comparação a 4 semanas, o que sugere uma regulação do sistema imunológico, concluindo que o novo produto estimulou mais parâmetros imunológicos dos participantes se comparado ao iogurte-padrão. Em outro estudo randomizado, observou-se que o consumo de três xícaras por dia de leite fermentado contendo *Lactobacillus casei* (DN-114001), durante 8 semanas, foi capaz de aumentar a capacidade oxidativa de monócitos, assim como a atividade das células NK, demonstrando que a ingestão diária de produtos fermentados contendo *Lactobacillus casei* (DN-114001) pode afetar benéficamente a modulação do sistema imune inato

em pessoas saudáveis<sup>68</sup>.

Arunachalam *et al.*<sup>69</sup> demonstraram, a partir do estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, que o consumo de leite suplementado com *Bifidobacterium lactis* (HN019), 2 vezes/dia durante 6 semanas, aumentou a imunidade natural dos indivíduos, segundo os parâmetros de elevação nos níveis de IFN- $\alpha$ , estimulação das células mononucleares do sangue periférico e de aumento significativo da capacidade fagocitária das células polimorfonucleares. Sugeriu-se que mesmo um período curto de suplementação probiótica é capaz de melhorar/estimular a imunidade e, conseqüentemente, oferecer benefícios à saúde dos consumidores.



**Figura 4.2** Funções das bactérias probióticas no trato gastrointestinal humano. Adaptada de Calder e Kew<sup>5</sup>.

O efeito de leite fermentado com *Lactobacillus casei* (DN-114001) sobre o sistema imune de indivíduos submetidos a estresse acadêmico foi investigado por Marcos *et al.*<sup>54</sup> durante 6 semanas, sendo fornecidas duas porções ao dia de 100 ml de leite fermentado. Observou-se aumento significativo no número absoluto de linfócitos no grupo suplementado e sua redução no grupo-controle, concluindo-se que a suplementação é capaz de modular o número de linfócitos e células CD56 em indivíduos submetidos a estresse acadêmico.

### **Prebióticos, probióticos e modulação imunológica em atletas**

Existem poucos estudos conduzidos com atletas que avaliem a resposta imunológica decorrente da suplementação com prebióticos e/ou probióticos<sup>70</sup>. Porém, há um estudo realizado por Pujol *et*

al.<sup>71</sup> no qual se investigou o efeito da ingestão de leite fermentado com *Lactobacillus casei* (DN-114001) em um grupo de atletas recreacionais que apresentaram diminuição no número de células NK após exercício intenso. Inicialmente, o estudo foi conduzido com 94 atletas que se exercitavam regularmente pelo menos 3 vezes/semana, durante mais de 30 min a uma intensidade de 60% VO<sub>2</sub> máx ou mais. Foram selecionados 25 atletas para a segunda fase do estudo, a partir de um teste de esforço com 60 min de duração a 75% do VO<sub>2</sub> máx, em que o critério de seleção foi a diminuição de mais de 3% no número de células NK. Todos os indivíduos foram suplementados com 500 mL/dia de leite fermentado com *Lactobacillus casei* durante o período de 30 dias, e, após 1 mês de intervalo (período de *wash out*), receberam 500 mL/dia de leite. Após os dois períodos de suplementação (leite fermentado/leite puro), os atletas foram submetidos ao mesmo teste de esforço anteriormente citado, a fim de avaliar a contagem e a atividade das células imunes no sangue antes do teste e após 5 min e 2 h. Observou-se uma redução na contagem de células NK entre 5 min e 2 h após o teste de esforço no grupo que recebeu suplementação de leite fermentado com *L. casei*, e essa diminuição foi significativamente menor 2 h depois do exercício em relação ao grupo ( $p < 0,05$ ). Os resultados desse estudo sugerem que o leite fermentado com *Lactobacillus casei* pode contribuir na modulação da resposta imune, reduzindo sua supressão, que muitas vezes é acompanhada devido ao estresse do exercício intenso.

## ► Exercício, imunocompetência e nutrição

A manutenção de uma resposta imune efetiva é, em grande parte, relacionada à ausência de deficiências de nutrientes que apresentam uma função essencial para a ativação, interação, diferenciação e expressão funcional de células do sistema imune. A desnutrição diminui a resposta imune contra a invasão de patógenos e torna o indivíduo mais suscetível a infecções. Ao mesmo tempo, infecções causadas por determinados patógenos podem afetar o estado nutricional por causarem supressão do apetite, má absorção, aumento da necessidade de ingestão de nutrientes e maior perda de nutrientes endógenos.

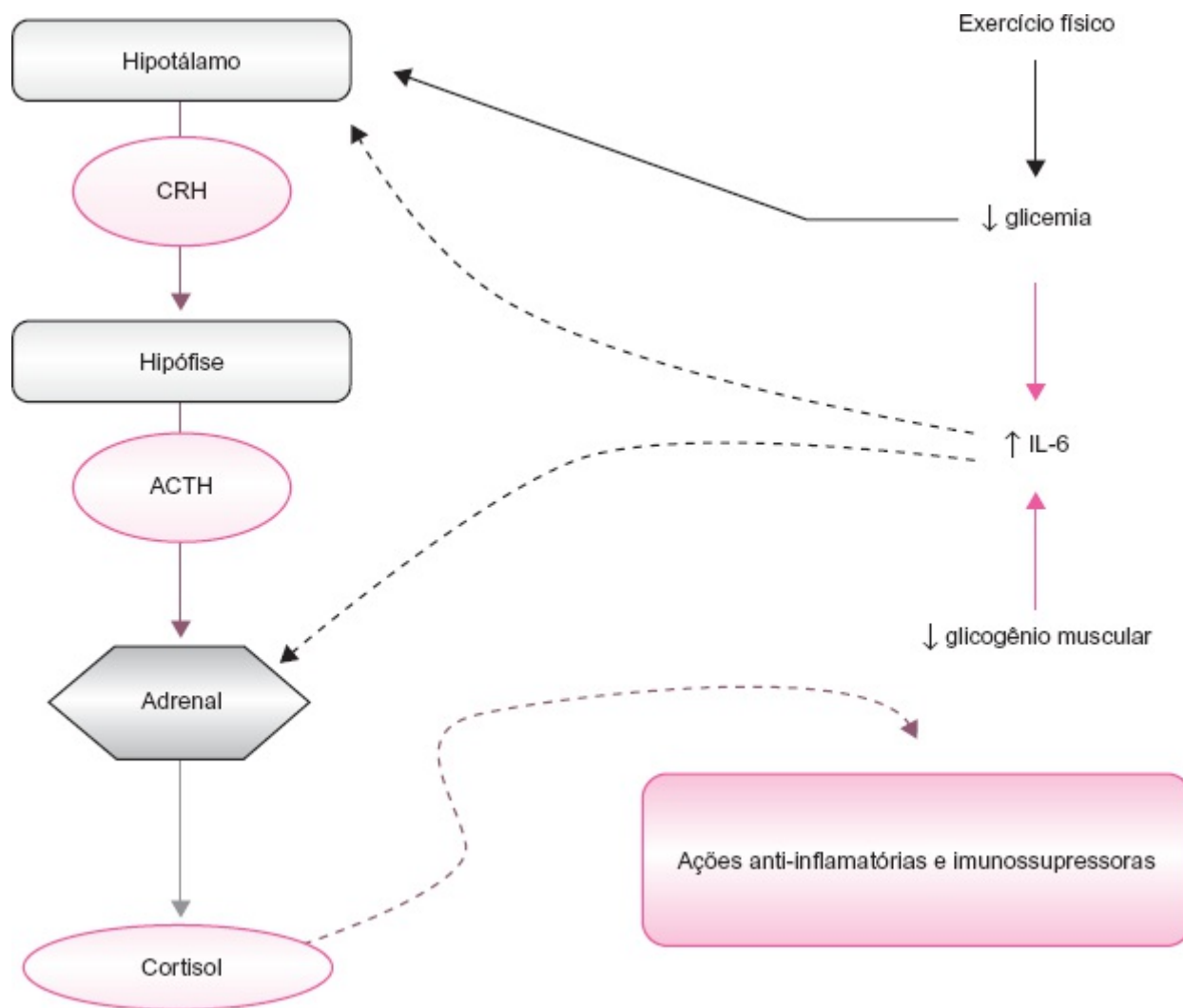
## ■ Carboidratos

A lesão tecidual que ocorre após o exercício intenso e prolongado provoca uma resposta de fase aguda, que é caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral, as quais atuam sinergisticamente. Todavia, o efeito dessas citocinas pró-inflamatórias é modulado por diversos mecanismos, que incluem a produção de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-4, IL-10 e antagonista de receptor de IL-1<sup>72,73</sup>. Além disso, citocinas pró-inflamatórias liberadas em resposta à lesão muscular induzida pelo exercício exaustivo estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o que promove aumento da liberação de cortisol – potente anti-inflamatório e imunossupressor – ao mesmo tempo que limita a liberação de IL-1 $\beta$  e IL-6. Cabe destacar que a diminuição da concentração plasmática de glicose está relacionada à ativação do eixo HHA e o subsequente aumento da síntese e liberação de cortisol<sup>74</sup>.

Diversas intervenções nutricionais têm sido testadas visando modular os efeitos induzidos pelo exercício intenso e prolongado sobre a resposta inflamatória e imune, sendo que os resultados mais efetivos são observados com a suplementação de CHO. As respostas hormonal e inflamatória em atletas suplementados com CHO, em comparação com placebo, são relacionadas à redução do nível de estresse fisiológico, o que é refletido pela atenuação do aumento da



concentração plasmática de cortisol durante o exercício<sup>72</sup>. Esse efeito pode ser decorrente do mecanismo de manutenção da glicemia e consequente redução da ativação do eixo HHA (Figura 4.3). Estudos sobre a ingestão de CHO antes, durante e depois do exercício físico associam-na à maior concentração de glicose no plasma, à diminuição da resposta de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, à atenuação do aumento da concentração plasmática de cortisol e do hormônio do crescimento, a menores alterações na contagem de leucócitos no sangue e à diminuição do processo de fagocitose e da produção de ERO por neutrófilos e monócitos (Figura 4.4).



**Figura 4.3** Efeito da redução da glicemia e do aumento da concentração plasmática de interleucina-6 (IL-6) sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) durante o exercício físico. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de corticotrofina.



**Figura 4.4** Relação entre ingestão de carboidratos, resposta hormonal e estresse da função imune<sup>23</sup>.

Em um estudo<sup>72</sup> com 10 triatletas foi avaliado o efeito do modo do exercício e da ingestão de uma bebida contendo CHO (6%) *versus* placebo sobre a resposta imune após 2,5 h de corrida ou ciclismo. Cada triatleta correu ou pedalou durante 2,5 h (cerca de 75% VO<sub>2</sub> máx) ingerindo bebida com CHO ou placebo. A ingestão de CHO, mas não a modalidade de exercício, influenciou significativamente as respostas plasmáticas de glicose e hormônios, promovendo diminuição das alterações na contagem de leucócitos e de citocinas no sangue. A atividade das células NK e a fagocitose e produção de ERO em granulócitos também apresentaram menores alterações no grupo suplementado com CHO em relação ao grupo placebo. De modo geral, as respostas imunológicas e hormonais são atenuadas pela ingestão de CHO em comparação com a ingestão de placebo. Portanto, esses resultados indicam que atletas que ingerem bebidas com CHO antes, durante e depois de um exercício prolongado e intenso deverão apresentar menor estresse fisiológico.

O efeito da suplementação de CHO também pode influenciar a manutenção da concentração plasmática de glutamina, que, por sua vez, está relacionada à imunocompetência de atletas submetidos a exercícios exaustivos. Bacurau *et al.*<sup>75</sup> verificaram o efeito da suplementação com CHO (solução a 10% com 95% de polímeros de glicose e 5% de frutose), 1 g/kg/h, sobre a concentração plasmática de glutamina e a imunocompetência em ciclistas que pedalarão em uma velocidade que correspondia a 90% daquela obtida no limiar anaeróbico metabólico. Os atletas pedalarão durante 20 min e descansaram por 20 min, sendo que esse protocolo foi repetido seis vezes. A suplementação com CHO acarretou em manutenção da concentração plasmática de glutamina. Além disso, os resultados demonstraram que, diferentemente da maioria dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação com glutamina sobre a imunocompetência de atletas, a suplementação com CHO evitou a diminuição da proliferação de linfócitos, da síntese *in vitro* de citocinas e da glicemia, e atenuou o aumento da concentração sérica de cortisol.

## ■ Proteínas

A necessidade proteica diária para atletas de *endurance* é aproximadamente o dobro se



comparada à da população sedentária. Uma ingestão inferior a 1,6 g de proteína/kg de massa corporal/dia é comumente associada a um equilíbrio nitrogenado negativo em atletas de *endurance* que estão treinando intensamente. Partindo da suposição de que atletas consomem uma dieta equilibrada e balanceada, que atenda às suas necessidades energéticas, o aumento em relação à necessidade de proteínas é facilmente alcançado. Porém, atletas submetidos a um programa de restrição alimentar visando à redução da gordura corporal, assim como vegetarianos e atletas que consomem uma dieta desbalanceada, podem apresentar uma ingestão inadequada de proteínas, que prejudica a imunocompetência desses atletas, particularmente em relação à funcionalidade de linfócitos T, resultando no aumento da incidência de infecções oportunistas<sup>74,76</sup>.

## ■ Glutamina

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular e é utilizada em altas concentrações por células de divisão rápida, incluindo enterócitos e leucócitos, para fornecer energia e favorecer a síntese de nucleotídeos. No músculo, o conteúdo intracelular de glutamina corresponde a 50 a 60% do total de aminoácidos livres. Aproximadamente 80% da glutamina corporal se encontra no músculo esquelético, e essa concentração é 30 vezes superior a do plasma. Nele, a glutamina constitui aproximadamente 20% do total de aminoácidos livres, e, após um jejum de 12 h, a concentração plasmática se encontra entre 500 e 750  $\mu\text{mol}/\ell$ , sendo dependente do equilíbrio entre a liberação e a captação de glutamina pelos vários órgãos e tecidos do corpo. No estado pós-absortivo, glutamina e alanina correspondem a 48% e 32%, respectivamente dos aminoácidos liberados pelo músculo esquelético, respectivamente, sendo que a glutamina com dois átomos de nitrogênio por molécula é a principal fonte de liberação de nitrogênio a partir do músculo<sup>77,78</sup>.

Entre os órgãos envolvidos na síntese de glutamina incluem-se músculo esquelético, pulmões, fígado, cérebro e, possivelmente, o tecido adiposo, os quais contêm atividade da enzima glutamina sintetase. Por outro lado, tecidos que são primariamente consumidores de glutamina – células da mucosa intestinal, leucócitos e células do túbulo renal – contêm elevada atividade da enzima glutaminase. Sob certas condições, tal como reduzido aporte de CHO, o fígado pode tornar-se um local consumidor de glutamina<sup>79,80</sup>.

Estudos<sup>79–86</sup> têm demonstrado uma diminuição significativa das concentrações plasmática e tecidual de glutamina durante e depois de exercício intenso e prolongado, decorrente do aumento da captação de glutamina por diversos tecidos e órgãos, que supera as taxas de síntese e liberação de glutamina pelo músculo esquelético, acarretando diminuição do fornecimento desse aminoácido para as células do sistema imune. A glutamina representa um substrato essencial para diversas subclasses de células do sistema imune, incluindo neutrófilos, linfócitos e macrófagos e, desse modo, tem sido sugerido que a diminuição da concentração plasmática de glutamina pode contribuir para o aumento da suscetibilidade a infecções do trato respiratório superior em atletas após o exercício exaustivo, durante períodos de treinamento intenso ou em atletas com síndrome de *overtraining*<sup>87</sup>.

A hipótese da glutamina é baseada principalmente no estudo *in vitro* realizado por Parry-Billings *et al.*<sup>88</sup>. Os autores demonstraram que a proliferação de linfócitos estimulada por mitógenos é aumentada na presença de glutamina em um modo dose-dependente, sendo a concentração ótima de glutamina para a proliferação de linfócitos entre 100 e 600  $\mu\text{mol}/\ell$ .

Contudo, uma reavaliação da necessidade de glutamina para a proliferação de linfócitos feita por Blanchard<sup>89</sup> indicou que a proliferação de linfócitos em cultura era apenas reduzida significativamente quando a concentração de glutamina no meio de cultura estava abaixo de 100  $\mu\text{mol}/\ell$ . Além disso, foi verificado que a proliferação de linfócitos era similar quando as células eram cultivadas com uma concentração de glutamina de 300 a 400  $\mu\text{mol}/\ell$  – equivalente a menor concentração plasmática de glutamina observada em indivíduos pós-exercício –, ou quando cultivadas com 550 a 750  $\mu\text{mol}/\ell$  – valores normais em repouso. Cabe ressaltar que em situações de intenso catabolismo, como aquelas observadas em indivíduos queimados, a concentração plasmática de glutamina raramente se reduz para valores abaixo de 200  $\mu\text{mol}/\ell$ .

A maior parte dos estudos envolvendo glutamina, exercício e imunocompetência não demonstrou efeitos benéficos da manutenção da concentração plasmática de glutamina por meio da suplementação com esse aminoácido durante o exercício ou no período pós-exercício, sobre vários parâmetros de avaliação da imunocompetência. Essas evidências não confirmam a hipótese de que a redução da concentração plasmática de glutamina esteja envolvida na diminuição da função imune pós-exercício. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos pelos quais a suplementação oral com glutamina pode ter efeitos profiláticos em indivíduos engajados em exercícios intensos e prolongados.

## ■ Aminoácidos de cadeia ramificada

A glutamina é sintetizada a partir do grupo amino de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) e de precursores de cadeia de carbono, incluindo aminoácidos, glicogênio e glicose. Desse modo, os ACR são considerados precursores de glutamina<sup>78</sup>. Bassit *et al.*<sup>90</sup> avaliaram o efeito da suplementação com ACR sobre a resposta imune e a concentração plasmática de glutamina em triatletas. Os autores verificaram que a suplementação com ACR manteve a concentração plasmática de glutamina em triatletas após a realização do triatlo olímpico (natação: 1,5 km; ciclismo: 40 km; e corrida: 10 km). A manutenção da concentração plasmática de glutamina aumentou a resposta proliferativa de linfócitos ao mesmo tempo que aumentou a síntese de IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , o que possivelmente esteve relacionado à menor incidência de sintomas de infecção no grupo suplementado com ACR.

## ■ Lipídios

Relativamente pouco é conhecido a respeito da potencial contribuição dos ácidos graxos da dieta sobre a regulação da modificação da função imune induzida pelo exercício. Dois grupos de ácidos graxos poli-insaturados são essenciais para o organismo: os da série ômega-6, derivados do ácido linoleico, e os da série ômega-3, derivados do ácido linolênico. Em relação à resposta imune, destaca-se o papel dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, que têm potente atividade imunomodulatória, e, entre os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, destacam-se aqueles obtidos a partir do óleo de peixe (ácido eicosapentaenoico [EPA] e ácido docosaexaenoico [DHA]), que são biologicamente mais potentes do que o ácido alfa-linolênico<sup>91</sup>. Componentes das imunidades inata e adquirida, incluindo a síntese de importantes mediadores inflamatórios, podem ser afetados por ácidos graxos poli-insaturados ômega-3. Além disso, estudos em animais indicam que dietas ricas em EPA e DHA são anti-inflamatórias e imunomodulatórias *in vivo*. Tem sido sugerido que a elevada ingestão de ácido araquidônico (ômega-6) em relação à ingestão de ácidos

graxos da série ômega-3 pode exercer influência prejudicial sobre a inflamação e a função imune durante e depois do exercício<sup>91,92</sup>. Todavia, um recente estudo demonstrou que a suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 não influenciou o aumento induzido pelo exercício da concentração plasmática de citocinas pró e anti-inflamatórias<sup>93</sup>.

Um estudo<sup>94</sup> que investigou os efeitos do treinamento de *endurance* durante 7 semanas em indivíduos submetidos a uma dieta rica em CHO (65% do valor calórico total da dieta a partir de CHO) ou dieta rica em lipídios (62% do valor calórico total da dieta a partir de lipídios) concluiu que a composição da dieta durante o treinamento pode influenciar a imunidade inata, uma vez que a atividade de células NK aumentou nos indivíduos submetidos a uma dieta rica em CHO em comparação a uma dieta rica em lipídios em resposta ao treinamento. Os resultados desse estudo sugerem que uma dieta rica em lipídios é prejudicial para a função imune se comparada a uma dieta rica em carboidratos; todavia, é necessário avaliar se esse efeito é devido à ausência de CHO na dieta ou ao excesso de um componente específico dos lipídios da dieta.

## ■ Vitaminas e minerais

Diversas vitaminas e minerais são essenciais para a função imune normal. Deficiência das vitaminas lipossolúveis A e E e das vitaminas hidrossolúveis B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico e C prejudicam a imunocompetência e diminuem a resistência do organismo a infecções. Além disso, diversos minerais são conhecidos por exercer efeitos imunomodulatórios sobre a função imune, incluindo zinco, ferro, magnésio, selênio e cobre. Estudos de campo associam deficiência de ferro ao aumento da morbidade a partir de doenças infecciosas. Além disso, o exercício apresenta um pronunciado efeito sobre o metabolismo do ferro e do zinco, devido ao aumento das perdas por suor e urina. Todavia, o excesso de ingestão de alguns minerais (particularmente, zinco e ferro) pode prejudicar a função imune e aumentar a suscetibilidade a infecções.

## ■ Vitamina C

Durante o exercício, o aumento da utilização de oxigênio promove a elevação da produção de ERO. Antioxidantes podem (em teoria) neutralizar essas ERO, que são produzidas também por leucócitos, como neutrófilos durante o processo de fagocitose.

Estudos indicam que a vitamina C – potente antioxidante hidrossolúvel dietético – pode reduzir a incidência de infecções após um exercício intenso e prolongado. Peters *et al.*<sup>95</sup> avaliaram o efeito da suplementação de vitamina C (600 mg de vitamina C diariamente, durante as 3 semanas que antecederam a competição) sobre a incidência de ITRS durante um período de 2 semanas após uma prova de ultramaratona (90 km). A incidência de ITRS foi de 68% no grupo placebo, enquanto a incidência no grupo suplementado com vitamina C foi de apenas 33%. Em outro estudo<sup>96</sup>, verificou-se que a suplementação com vitamina C (500 mg/dia durante 3 semanas), diferentemente da suplementação com vitaminas A e E, alterou a incidência de ITRS após uma prova de ultramaratona. Desse modo, observou-se que apenas 15,9% dos corredores suplementados com vitamina C relataram algum caso de ITRS durante o período de 2 semanas após a prova, em comparação aos 40,4% dos corredores que utilizaram placebo e aos 20% dos corredores que utilizaram vitamina C com vitamina E e betacaroteno. Os autores sugeriram que o exercício intenso e prolongado aumenta a produção de ERO, que depletam o *pool* de vitamina C corporal, acarretando prejuízo da função fagocitária de neutrófilos e, desse modo, diminuindo a

imunocompetência do atleta.

Por outro lado, Nieman *et al.*<sup>97</sup> não observaram efeito da suplementação de vitamina C sobre a funcionalidade de linfócitos e o perfil hormonal após uma sessão de exercício intenso com duração de 150 min. Nesse estudo, a suplementação com vitamina C (1.000 mg/dia, durante 8 dias) não influenciou as subclasses de leucócitos, a atividade de células NK, a proliferação de linfócitos, a fagocitose de granulócitos, a produção de ERO e as concentrações plasmáticas de catecolaminas e de cortisol. Em outro estudo<sup>98</sup>, a ingestão de 1.500 mg de vitamina C durante 7 dias antes de uma ultramaratona, aliada ao consumo de vitamina C (diluída em bebida com CHO) durante a prova, não influenciou o estresse oxidativo, a concentração plasmática de citocinas e os parâmetros de funcionalidade do sistema imune durante ou depois da ultramaratona.

## ■ Vitamina E

O consumo de megadoses de vitaminas, que parece ser uma prática comum por atletas, pode prejudicar a função imune e ter outros efeitos tóxicos. Por exemplo, a ingestão de 300 mg de vitamina E diariamente por homens durante 3 semanas significativamente diminuiu a capacidade de fagocitose e a proliferação de linfócitos<sup>24</sup>. Em um recente estudo, a suplementação de atletas com 600 mg de vitamina E durante 2 meses antes de um evento de triatlo *Ironman* resultou em aumento do estresse oxidativo e da resposta de citocinas inflamatórias durante o triatlo em relação ao grupo placebo<sup>99</sup>.

## ■ Zinco

O zinco é essencial para o desenvolvimento do sistema imune, e mais de 100 metaloenzimas têm sido identificadas como zinco-dependentes, incluindo aquelas envolvidas no processo de transcrição de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) e síntese de proteínas. Os efeitos da deficiência de zinco sobre a função imune incluem atrofia linfóide, diminuição da resposta cutânea de hipersensibilidade do tipo tardia, diminuição da produção de IL-2, prejuízo da proliferação de linfócitos estimulada por mitógenos e diminuição da atividade citotóxica de células NK. Uma vez que o zinco é perdido por suor e urina e essas perdas são aumentadas pelo exercício, é possível que o treinamento intenso possa provocar uma deficiência de zinco em atletas<sup>100,101</sup>.

Todavia, apesar da relevante função do zinco no sistema imune, o excesso de ingestão desse mineral pode ser prejudicial para a imunocompetência. Um estudo<sup>102</sup> com corredores do sexo masculino verificou que a suplementação com zinco (25 mg de zinco e 1,5 mg de cobre, 2 vezes/dia), durante 6 dias, inibiu o aumento de formação do radical livre superóxido a partir de neutrófilos ativados e intensificou a supressão sobre a proliferação de linfócitos estimulados por mitógenos. Em outro estudo<sup>103</sup>, a administração de zinco (150 mg, 2 vezes/dia) a 11 atletas, durante um período de 6 semanas, foi associada a uma redução da resposta proliferativa de linfócitos e prejuízo da atividade fagocítica de neutrófilos. Portanto, megadoses de zinco não são recomendadas, e atletas devem ser orientados a ingerir alimentos ricos em zinco, como carnes, peixes, aves e produtos lácteos.

## ■ Ferro



A deficiência de ferro é prevalente em todo o mundo, e algumas estimativas demonstram que aproximadamente 25% da população mundial apresentam deficiência de ferro. Atletas de *endurance* apresentam potencial risco para deficiência de ferro devido ao aumento das perdas desse mineral no suor, na urina e nas fezes. Entretanto, a proporção de atletas que apresenta depleção de ferro não é maior do que a porcentagem encontrada na população<sup>73</sup>.

O sistema imune parece ser particularmente sensível à disponibilidade de ferro. Por um lado, a deficiência de ferro deprime vários aspectos da função imune, incluindo a produção de IL-1 por macrófagos, a resposta proliferativa de linfócitos estimulada por mitógenos, a atividade citotóxica de células NK e a resposta de hipersensibilidade do tipo tardia. A função fagocitária é também prejudicada pela baixa disponibilidade de ferro. Por outro lado, a ingestão excessiva de ferro inibe a fagocitose de neutrófilos humanos *in vitro*, diminui a razão de linfócitos T CD4:CD8 e pode predispor o indivíduo a doenças infecciosas, particularmente devido ao fato de o ferro prejudicar a biodisponibilidade de zinco<sup>73,74</sup>.

O consenso na literatura é que todos os atletas devem obter suas necessidades de ferro a partir de alimentos-fonte do mineral. A ingestão de ferro recomendada para corredores de longa distância é de 17,5 mg de ferro/dia para atletas do sexo masculino e 23 mg/dia para o sexo feminino<sup>76</sup>.

## ■ Quercetina

A quercetina é o principal flavonoide na dieta humana e é suficientemente biodisponível para exercer diversos efeitos fisiológicos em humanos. Esse composto bioativo apresenta efeitos antioxidante, anti-inflamatório, cardioprotetor, anti-patogênico e anticarcinogênico. Fontes alimentares relevantes de quercetina incluem maçãs, cebolas, amora, framboesa, morango, hortaliças de cor verde-escura, pimenta vermelha e chá-preto<sup>104–107</sup>.

Em um estudo realizado por Nieman *et al.*<sup>106</sup> em ciclistas treinados, foi avaliado o efeito da ingestão de 1 g de quercetina por dia durante 21 dias, sendo a ingestão realizada antes, durante e por 2 semanas após um período de 3 dias, nos quais os indivíduos pedalarão 3 h por dia, em uma intensidade de cerca de 57% da carga máxima atingida ( $W_{\text{máx}}$ ), sobre diversos parâmetros de função imune, como atividade de células NK, proliferação de linfócitos, *burst* oxidativo de células polimorfonucleares e concentração de IgA salivar. Os autores constataram que não houve efeito da ingestão de quercetina em relação aos valores pré-exercício e pós-exercício dos parâmetros analisados de função imune. Todavia, a incidência de ITRS durante as 2 semanas pós-exercício foi significativamente menor no grupo suplementado com a quercetina (5%) em relação ao grupo placebo (45%). Diante desses resultados, pode-se sugerir que a ingestão de quercetina não influencia as alterações imunológicas induzidas pelo exercício físico, porém reduz significativamente a incidência de ITRS em ciclistas durante o período de 2 semanas pós-exercício intenso.

## ► Considerações finais

O exercício agudo causa uma temporária depressão de vários aspectos da função imune, que perdura de 3 a 24 h pós-exercício, dependendo da intensidade e da duração da sessão de exercício. A redução da função imune pós-exercício é mais pronunciada quando o exercício é contínuo, prolongado (> 90 min), de intensidade moderada a alta (55 a 75%  $\text{VO}_2$  máx), e praticado

sem prévia ingestão de alimentos. Períodos de treinamento intenso (*overreaching*) que perduram por 1 semana ou mais podem resultar em maiores disfunções da imunocompetência de atletas. Apesar de atletas de elite não serem clinicamente imunodeficientes, é possível que os efeitos combinados de pequenas alterações em diversos parâmetros relacionados à imunidade possam comprometer a resistência a doenças comuns de pequena magnitude, como ITRS. Esse fato representa um problema relevante para atletas, uma vez que um episódio infeccioso implica prejuízo da *performance*.

O treinamento físico aumenta a necessidade diária de ingestão de alguns nutrientes e, em muitos casos, o aumento de necessidade de ingestão é suprido pelo aumento da ingestão de alimentos. Porém, muitas pesquisas indicam que poucos atletas seguem um padrão alimentar adequado para alcançarem seu melhor desempenho esportivo. Sendo assim, a somatória desses fatores aumenta a predisposição a um quadro de imunossupressão. Por outro lado, é possível minimizar os efeitos de muitos fatores que contribuem para a imunossupressão induzida pelo exercício com a adoção de uma dieta balanceada por atletas. Além disso, o consumo de bebidas com CHO durante o treinamento é recomendado como uma prática que parece atenuar alguns dos fatores imunossupressivos do exercício prolongado. O risco da suplementação de vitaminas e minerais em doses elevadas deve ser salientado; muitos micronutrientes ingeridos em quantidade acima da recomendável diminuem a resposta imune.

## ► Referências bibliográficas

1. Beck CK. Infectious diseases in sports. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:431-8.
2. Maughan R, Gleeson M, Greenhaff PL. Adaptação ao treinamento. In: Maughan R, Gleeson M, Greenhaff PL. *Bioquímica do exercício e do treinamento*. 1ª. ed. São Paulo: Manole; 2000. p. 179-211.
3. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80:1055-81.
4. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia celular e molecular*. 5ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
5. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr.* 2002;88:165-76.
6. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:444-50.
7. Schrezenmeir J, De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – Approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:361-4.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125:1401-12.
9. Coppola MM, Turnes CG. Probióticos e resposta imune. *Ciência Rural.* 2004;34:1297-303.
10. Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. Symposium: Probiotic bacteria: Implications for human health. *J Nutr.* 2000;130:384-90.
11. Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. Symposium: Probiotic bacteria: Implications for human health. *J Nutr.* 2000;130:403-9.
12. McNaught CE, MacFie J. Probiotic in clinical practice: a critical review of the evidence. *Nutr Reseach.* 2001;21:243-53.
13. Wodarz D. Ecological and evolutionary principles in immunology. *Ecol Lett.* 2006;9:694-705.
14. Watson B, Smith L. *Gut solutions*. 1st. ed. Florida: Renew your Life Press; 2003.
15. Forchielli ML, Walker WA. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br J Nutr.* 2005;93S:41-8.

- Klentrou P, Cieslak T, MacNeil M et al. Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2002;87:153-8.
17. Woods JA, Davis JM, Nieman DC et al. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:57-99.
18. Karacabey K, Saygin O, Ozmerdivenli R et al. The effects of exercise on the immune system and stress hormones in sportswomen. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26(4):361-6.
19. Akimoto T, Kumai Y, Akama T et al. Effects of 12 months of exercise training on salivary IgA levels in elderly subjects. *Br J Sports Med.* 2003;37:76-9.
20. Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H et al. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol.* 2001;86:105-11.
21. Makras P, Koukoulis GN, Bourikas G et al. Effect of 4 weeks of basic military training on peripheral blood leucocytes and urinary excretion of catecholamines and cortisol. *J Sports Sci.* 2005;23:825-34.
22. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and athlete. *J Sports Sci.* 1997;15:353-63.
23. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000;72:637-46.
24. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radical in biology and medicine. 2nd. ed. Nova York: Oxford University Press; 1989.
25. Wolbarsht ML, Fridovich I. Hyperoxia during reperfusion is a factor in reperfusion injury. In: Halliwell BB et al. Free radical in biology and medicine. 2nd. ed. Nova York: Oxford University Press; 1989.
26. Klapcinska B, Kempa K, Sobczak A et al. Evaluation of autoantibodies against oxidized LDL (oLAB) and blood antioxidant status in professional soccer players. *Int J Sports Med.* 2005;26:71-8.
27. Mueller O, Villiger B, O'Callaghan B et al. Immunological effects of competitive *versus* recreational sports in cross-country skiing. *Int J Sports Med.* 2001;22:52-9.
28. Miles MP, Kraemer WJ, Grove DS et al. Effect of resistance training on resting immune parameters in women. *Eur J Appl Physiol.* 2002;87:506-8.
29. Mackinnon LT, Hooper S. Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med.* 1994;15 Suppl:S179-S183.
30. Steenberg A, Morrow J, Pedersen BK et al. Prolonged exercise, lymphocyte apoptosis and F2-isoprostanes. *Eur J Appl Physiol.* 2002;87:38-42.
31. Gleeson M, Pyne DB. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol.* 2000;78:536-44.
32. Novas AM, Rowbottom DG, Jenkins DG. Tennis, incidence of URTI and salivary IgA. *Int J Sports Med.* 2003;24:223.
33. Simpson RJ, Wilson MR, Black JR et al. Immune alterations, lipid peroxidation, and muscle damage following a hill race. *Can J Appl Physiol.* 2005;30:196-211.
34. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:406-11.
35. Cummings JH, Antoine J, Azpiroz F et al. PASSCLAIM – Gut health and immunity. *Eur J Nutr.* 2004;43:118-73.
36. Cummings JH, MacFarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:415-20.
37. Quera RP, Quigley E, Madrid AMS. El rol de los prebióticos, probióticos y simbióticos en gastroenterología. *Gastr Latinoam.* 2005;16:218-28.
38. Vanderhoof JA. Immunonutrition: The role of carbohydrates. *Nutrition.* 1998;14:595-8.
39. Schley PD, Field CJ. The immune-enhancing effects of dietary fibres and probiotics. *Br J Nutr.* 2002;87:221-30.



40. Whelan K, Judd PA, Preedy VR et al. Fructooligosaccharides and fiber partially prevent the alterations in fecal microbiota and short-chain fatty acid concentrations caused by standard enteral formula in healthy humans. *J Nutr.* 2005;135:1896-902.
41. Bouhnik Y. Effects of fructo-oligosaccharides ingestion on fecal bifidobacteria and selected metabolic indexes of colon carcinogenesis in healthy humans. *Nutr Cancer.* 1996;26:21-9.
42. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC. Prescript-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: a methodologically oriented, 2 week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Clin Ther.* 2005;27:755-61.
43. Brunser O, Gotteland M, Cruchet S et al. Effect of a milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment. *Pediatr Res.* 2006;9:451-6.
44. Modler HW. Bifidogenic factors – sources, metabolism and applications. *Intern Dairy J.* 1994;4:383-407.
45. Passos LML, Park YK. Fructooligosaccharídeos: implicações na saúde humana e utilização em alimentos. *Ciência Rural.* 2003;33:385-90.
46. Yamashita K, Kawai K, Itakamura M. Effects of fructooligosaccharides on blood-glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr Reseach.* 1984;4:961-6.
47. Yun JW. Fructooligosaccharides – Occurrence, preparation and applications. *Enz Microbial Tech.* 1996;19:107-17.
48. Guigoz Y, Rochat F, Perruisseau-Carrier G et al. Effects of oligosaccharide on the faecal flora and non-specific immune system in elderly people. *Nutr Res.* 2002;22:13-25.
49. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Probiotics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2004;18(2):299-313.
50. Fuller R. Probiotic in human medicine. *Gut.* 1991;38:439-42.
51. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr.* 1999;69S:1025S-1027S.
52. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:465-70.
53. Marteau PR, De Vrese M, Cellier CJ et al. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001;13:430S-436S.
54. Marcos A, Wämborg J, Nova E et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr.* 2004;43:381-9.
55. Kimoto H, Mizumachi K, Okamoto T et al. New *Lactococcus* strain with immunomodulatory activity: enhancement of Th 1-type immune response. *Microbiol Immunol.* 2004;48:75-82.
56. Kullisaar T, Songisepp E, Mikelsaar M et al. Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. *Br J Nutr.* 2003;90:449-56.
57. Perdigon G, Maldonado GC, Valdez JC et al. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:S21-S26.
58. Meghrous J, Euloghe P, Junelles AM et al. Screening of *Bifidobacterium* strains for bacteriocin production. *Biotechnology Letters.* 1990;12:575-80.
59. Cummings JH, MacFarlane GT. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21:357-65.
60. Elmer GW. Probiotics: "living drugs". *Am J Health-Syst Pharm.* 2001;58:1101-9.
61. Gorbach SL. Probiotics: "living drugs". *Am J Health-Syst Pharm.* 2000;95:2-4.
62. Montalo M, Arancio F, Izzi D et al. Probiotics: history, definition, requirements and possible therapeutic applications. *Ann Ital Med Int.* 2002;17:157-65.
63. Hamilton-Miller JMT. Probiotics and prebiotics in the elderly. Disponível em:

64. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Probiotics and stabilization of the gut mucosal barrier. *Asia Pac J Clin Nutr*. 1996;5:53-6.
65. Iwatsuki K, Kokubo S, Hosono A. Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *J Dairy Sci*. 2003;86:2452-61.
66. Rafter JJ. Scientific basis of biomarkers and benefits of functional foods for reduction of disease risk: cancer. *Br J Nutr*. 2002;88:219-24.
67. Olivares M, Diaz-Ropero MP, Gómez N et al. The consumption of two new probiotic strains, *Lactobacillus gasseri* CECT 5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol*. 2006;9:47-52.
68. Parra MD, Martínez de Morentin BE, Cobo JM et al. Daily ingestion of fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN114001 improves innate-defense capacity in healthy middle-aged people. *J Physiol Biochem*. 2004;60:85-91.
69. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:263-7.
70. Zorina VV, Nikolaeva TN, Bondarenko VM. Modulation of immune system cells by lactobacilli. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2004;6:57-60.
71. Pujol P, Huguet J, Drobnic F et al. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise. *Sports Med Training and Rehab*. 2000;9:209-23.
72. Henson DA, Nieman DC, Blodgett AD et al. Influence of mode and carbohydrate on the immune response to prolonged exercise. *Int J Sport Nutr*. 1999;9:213-28.
73. Nieman DC, Pedersen BK. *Nutrition and exercise immunology*. 1st. ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000. p. 191.
74. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci*. 2004;22:115-25.
75. Bacurau RFP, Bassit RA, Sawada L et al. Carbohydrate supplementation during exercise and the immune response of cyclists. *Clin Nutr*. 2002;21:423-9.
76. Bishop NC, Blannin AK, Walsh NP et al. Nutritional aspects of immunosuppression in athletes. *Sports Med*. 1999;28:151-76.
77. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina e exercício. *Nutr Pauta*. 2003;11:34-40.
78. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. *Nutrire*. 2003;25:101-26.
79. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. *Nutr Res*. 2004;24:261-70.
80. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Efeito da suplementação com L-alanil-L-glutamina sobre a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio em ratos submetidos ao treinamento intenso. *Rev Bras Ciên Farm*. 2002;38:487-97.
81. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *RBCF. Rev Bras Ciên Farm*. 2000;36(2):201-12.
82. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition*. 2006;22:564-71.
83. Rohde T, Asp S, MacLean DA et al. Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine: an intervention study. *Eur J Appl Physiol*. 1998;78:448-53.
84. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K et al. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;281:C1259-65.
85. Rohde T, MacLean DA, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system

induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:856-62.

86. Krzykowski K, Petersen EW, Ostrowski K et al. Effect of glutamine supplementation and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J Appl Physiol.* 2001;91:832-8.
87. Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J. Aspectos neuroendócrinos e nutricionais em atletas com overtraining. *Arq Bras Endoc Met.* 2005;49:359-68.
88. Parry-Billings M, Blomstrand E, McAndrew N et al. A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system. *Int J Sports Med.* 1990;11:S122-8.
89. Blanchard M. Carbohydrate supplementation and high intensity exercise: glutamine metabolism and immune function in well trained athletes [PhD thesis]. Australia: University of Queensland; 2002.
90. Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF et al. The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1214-19.
91. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc.* 2002;61:345-58.
92. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:S14-S19.
93. Toft AD, Thorn M, Ostrowski K. N-3 polyunsaturated fatty acids do not affect cytokine response to strenuous exercise. *J Appl Physiol.* 2000;89:2401-6.
94. Pedersen BK, Helge J, Richter E et al. Training and natural immunity: effects of diets rich in fat or carbohydrate. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82:98-102.
95. Peters EM, Goetzsche JM, Grobbelaar B et al. Vitamin C supplementation reduces the incidence of postrace symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:170-4.
96. Peters EM, Goetzsche LE, Joseph LE et al. Vitamin C as effective as combinations of anti-oxidant nutrients in reducing symptoms of upper respiratory tract infection in ultra-marathon runners. *S Afr J Sports Med.* 1996;11:23-7.
97. Nieman DC, Henson DA, Butterworth DE et al. Vitamin C supplementation does not alter the immune response to 2.5 hours of running. *Int J Sports Nutr.* 1997;7:173-84.
98. Nieman DC, Henson DA, McAnulty L et al. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and immune changes after an ultramaraton. *J Appl Physiol.* 2002;92:1970-7.
99. Nieman DC, Henson DA, McAnulty SP et al. Vitamin E and immunity after the Kona Triathlon World Championship. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1328-35.
100. Gleeson M, Lancaster GI, Bishop NC. Nutritional strategies to minimize exercise-induced immunosuppression in athletes. *Can J Appl Physiol.* 2001;26:S23-S35.
101. Nieman DC. Exercise immunology: nutritional countermeasures. *Can J Appl Physiol.* 2001;26:S45-S55.
102. Singh A, Failla ML, Deuster PA. Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *J Appl Physiol.* 1994;76:2298-303.
103. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA.* 1984;252:1443-6.
104. McAnulty SR et al. Chronic quercetin ingestion and exercise-induced oxidative damage and inflammation. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33(2):254-62.
105. Nieman DC et al. Quercetin ingestion does not alter cytokine changes in athletes competing in the Western States Endurance Run. *J Interferon Cytokine Res.* 2007;27:1003-11.
106. Nieman DC et al. Quercetin reduces illness but not immune perturbations after intensive exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1561-9.
107. Nieman DC et al. Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA. *J Appl Physiol.* 2007;103(5):1728-35.



# Sistema Endócrino

Wagner de Jesus Pinto



## ► Introdução

A homeostasia corporal é mantida por dois grandes sistemas controladores, o sistema nervoso e o sistema endócrino. O sistema endócrino é formado por glândulas, grupos de células especializadas que sintetizam substâncias químicas que podem ser reconhecidas por outras células, os hormônios. As glândulas são estruturas que se desenvolvem a partir do tecido epitelial, mas que se diferenciam em glândulas endócrinas, exócrinas ou mistas<sup>1</sup>.

As glândulas podem ser classificadas quanto ao local de eliminação de suas secreções em:

- **Endócrinas:** aquelas que liberam na corrente sanguínea o produto de sua secreção, são ricamente vascularizadas e seus capilares são frequentemente fenestrados, como, por exemplo, tireoide, paratireoides e gônadas
- **Exócrinas:** dispõem de ductos para liberar no exterior do organismo ou no lúmen do trato gastrointestinal (TGI) seus produtos de secreção, como, por exemplo, glândulas lacrimais, salivares e sudoríparas
- **Mistas:** como seu próprio nome indica, apresentam funções endócrinas e exócrinas, como é o caso do pâncreas<sup>2</sup>.

A palavra *hormônio* deriva da língua grega e pode ser definida como uma substância química

sintetizada pelo organismo e que exerce efeitos específicos sobre determinadas células, órgãos ou estruturas<sup>3</sup>. O hormônio pode ser também designado como agonista ou ligante. Os hormônios liberados pelas glândulas podem agir em células muito próximas a elas, difundindo-se pelo meio extracelular, o que caracteriza a secreção parácrina. Caso aja na própria célula secretora, a secreção é caracterizada como autócrina<sup>3,4</sup>. A secreção sináptica é realizada por neurônios, que liberam seus produtos de secreção em regiões especializadas, as fendas sinápticas. Contudo, podem lançar suas secreções também em vasos sanguíneos (secreção neuroendócrina)<sup>4,5</sup> (Quadro 5.1).

Os hormônios medeiam diversas funções no organismo com extrema precisão. Entre elas, destacam-se: crescimento e desenvolvimento, funções reprodutivas, manutenção do volume do líquido extracelular (LEC), direcionamento de vias metabólicas, ingestão de alimentos, comportamento sexual etc. A regulação da síntese e liberação de hormônios por parte das glândulas é realizada por um mecanismo de autorregulação extremamente eficiente denominado *feedback*<sup>4,5</sup>.

QUADRO 5.1	Mecanismos de secreção hormonal.
Endócrino: insulina, ACTH, PTH, prolactina, glucagon, GH etc.	Célula → vasos sanguíneos
Parácrino: somatostatina, bombesina etc.	Célula → célula
Sináptico: dopamina, GABA etc.	Neurônio → neurônio
Neuroendócrino: vasopressina, adrenalina etc.	Neurônio → vasos sanguíneos

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; GABA = ácido gama-aminobutírico; GH = hormônio do crescimento; PTH = paratormônio. Adaptado de Aires<sup>3</sup>, Larsen *et al.*<sup>4</sup> e Maciel *et al.*<sup>5</sup>.

► Síntese de hormônios peptídicos e proteicos

Os hormônios podem ser classificados quanto a sua natureza química em três grandes grupos: os peptídicos, que constituem a classe mais diversa e abundante de hormônios; os derivados do aminoácido tirosina (aminas biogênicas); e os derivados de modificações químicas da molécula do colesterol (esteroidais) (Quadro 5.2). Os hormônios peptídicos são sintetizados a partir de um gene que transcreve um ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*), por meio de enzimas RNA polimerases. Esse mRNA sofre maturação nuclear, um processo em que as sequências não codificantes (íntrons) da molécula são removidas permanecendo apenas as sequências codificantes (éxons), sendo este processo denominado *splicing*<sup>6-8</sup>. No citosol da célula, o ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) é lido pela maquinaria ribossômico-celular, dando origem a uma molécula peptídica pró-hormônio. Essa longa cadeia peptídica sofre clivagem e adição de grupamentos de caráter não proteico, como, por exemplo, açúcares (glicação), até dar origem ao hormônio que é armazenado em vesícula para posterior liberação<sup>6,7</sup>.

► Síntese de hormônios derivados da tirosina

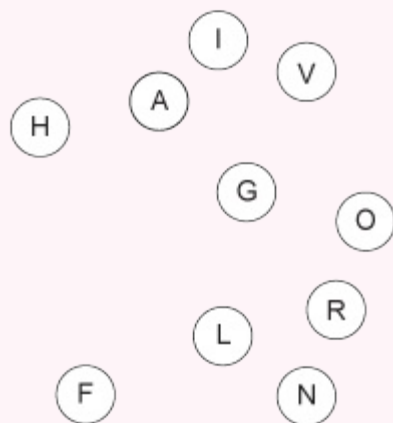
O aminoácido tirosina é o elemento precursor das aminas biogênicas e dos hormônios tireoidianos tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4). A síntese das aminas biogênicas ocorre de modo sequencial, seguindo uma cadeia de modificações enzimáticas sutis da molécula de tirosina. Assim, para produzir a dopamina, ocorre primeiramente a hidroxilação de seu anel aromático dando origem a di-hidroxifenilalanina (DOPA), que subsequentemente sofre descarboxilação, originando a dopamina. Se a dopamina for enzimaticamente hidroxilada em sua posição β, ocorre a formação da noradrenalina, e, caso a noradrenalina sofra um processo de metilação, originará a adrenalina<sup>3,5</sup>. Essa sequência de eventos, bem como as enzimas envolvidas, são apresentadas na Figura 5.1.

Os hormônios tireoidianos T3 e T4 também apresentam como molécula precursora a tirosina. Durante o processo biossintético, a tirosina permanece incorporada na forma de resíduos de tirosina a uma grande proteína situada no coloide das células foliculares tireoidianas. A tireoglobulina (TG) é uma grande proteína glicada de massa molecular igual a 660 kDa, a qual apresenta 5.500 resíduos de aminoácidos, dos quais somente de 2 a 5 são tirosina. A TG é produzida no retículo endoplasmático rugoso das células foliculares e é acondicionada nas vesículas do complexo de Golgi, sendo liberada pelas membranas apicais no coloide por meio de exocitose. O coloide consiste basicamente em TG e todas as etapas de síntese de hormônios tireoidianos, ocorrem na TG<sup>4,5,9</sup>.

QUADRO 5.2	Natureza química dos hormônios.
<div>Tirosina</div> <div></div>	<div>Adrenalina</div> <div>Noradrenalina</div> <div>Dopamina</div> <div>Tri-iodotironina (T3)</div> <div>Tiroxina (T4)</div>
	<div>Peptídeos (&lt; 20 resíduos de aminoácidos)</div> <div>Oxitocina</div> <div>ADH</div> <div>Angiotensina</div> <div>Somatostatina</div> <div>TRH</div> <div>GnRH</div> <div>MSH</div> <div>Proteínas (&gt; 20 resíduos de aminoácidos)</div>

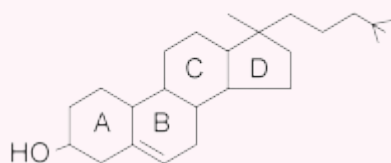


## Aminoácidos



Insulina  
Glucagon  
ACTH  
TSH  
FSH  
LH  
GH  
Prolactina  
CRH  
GHRH  
PTH  
Calcitonina  
hCG  
Somatotropina coriônica

## Colesterol



Testosterona  
Estrógeno  
Progesterona  
Cortisol  
Aldosterona  
Vitamina D

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; ADH = hormônio antidiurético; CRH = hormônio liberador de corticotrofina; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio do crescimento; GHRH = hormônio liberador do hormônio do crescimento; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; hCG = gonadotrofina coriônica humana; LH = hormônio luteinizante; MSH = hormônio melanócito-estimulante; PTH = paratormônio; TRH = hormônio liberador de tireotrofina; TSH = hormônio estimulante da tireoide. Adaptado de Junqueira e Carneiro<sup>6</sup>, Lehninger e Cox<sup>7</sup>, Petroianu *et al.*<sup>8</sup>.

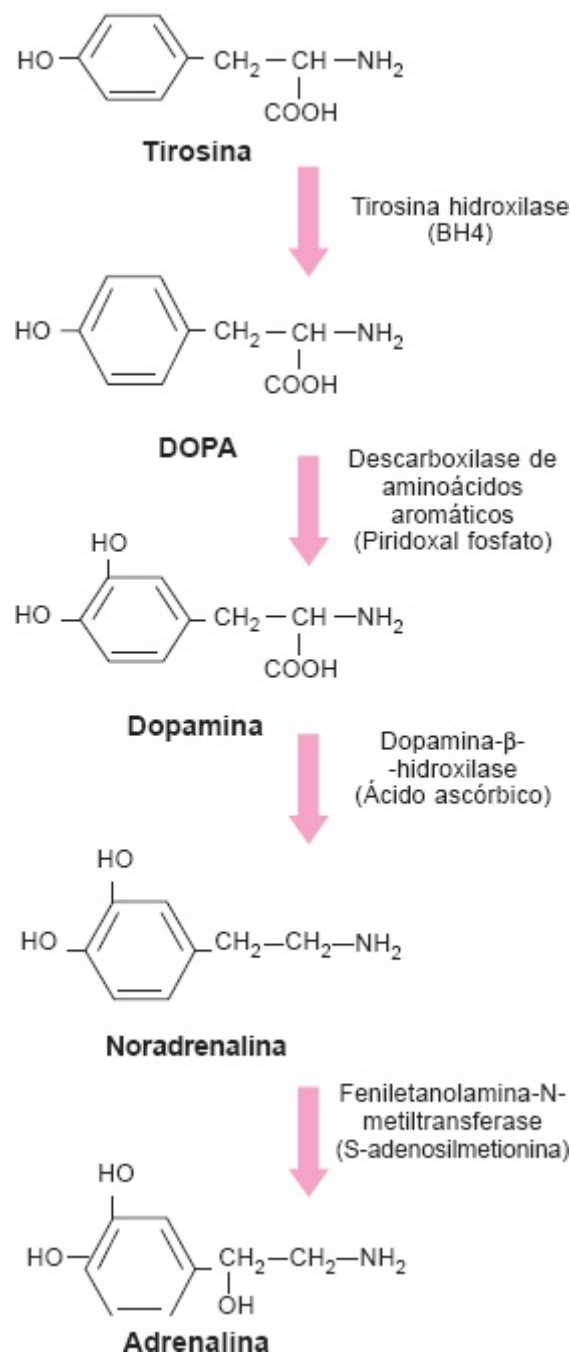
Além dos resíduos de tirosina, o iodo também é necessário para a síntese de hormônios tireoidianos. O iodo é absorvido no TGI e capturado pela tireoide sob a forma de íons iodeto, por meio de uma bomba dependente de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) que carrega o iodeto do plasma para o interior das células foliculares contra um gradiente eletroquímico. Em função dessa bomba, a concentração de iodo é 20 a 100 vezes maior no interior das células foliculares do que no plasma<sup>9,10</sup>.

As glândulas salivares também podem aprisionar iodo, mas não na quantidade em que a tireoide o faz. Uma fração do iodo captado pelas células foliculares retorna para o plasma e é excretada nas fezes e na urina, contudo a maior parte vai compor os hormônios tireoidianos.

Após ser captado, o iodo é oxidado pelo complexo enzimático adjacente à membrana das células foliculares denominado peroxidase tireóidea (TPO, *Thyroid peroxidase*), capaz de converter o iodo em uma forma reativa (hipoiodado), que será utilizada na iodação dos resíduos de tirosina para formar a monoiodotirosina (MIT) e a di-iodotirosina (DIT)<sup>10,11</sup>.

O oxidante imediato (aceptor de elétrons) da reação iodo-iodeto é o peróxido de hidrogênio. O mecanismo pelo qual o próprio peróxido de hidrogênio é gerado na glândula tireoide permanece discutível, mas evidências sugerem redução do oxigênio pelo fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*

*phosphate*) ou dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido (NADH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*) via citocromo redutases. Posteriormente, duas moléculas de MIT são unidas para formar uma molécula de T4, sendo que a união de uma molécula de DIT e outra de MIT dá origem ao T3 (Figura 5.2). A liberação de T4 ou T3 na corrente sanguínea requer a proteólise da TG. Para tanto, o coloide é recuperado pelo tireócito por meio de endocitose. Uma porção de coloide surge no citosol do tireócito envolvido em uma vesícula que se desloca para a direção basal do tireócito, provavelmente em função da ação de microtúbulos. Os lisossomos fundem-se a essa vesícula contendo TG, e a ação das proteases lisossômicas libera no plasma T3 e T4<sup>12,13</sup>.



**Figura 5.1** Tirosina como molécula precursora das aminas biogênicas. Adaptada de Maciel *et al.*<sup>5</sup>.

## ► Síntese dos hormônios esteroides

Todos os hormônios esteroides apresentam o colesterol como molécula precursora. Os esteroides

são sintetizados na porção cortical das adrenais, nos testículos, nos ovários e na placenta<sup>3,4</sup>.

A maquinaria enzimática de cada glândula determina o produto final a ser formado. O passo inicial da síntese de hormônios esteroidais é a conversão do colesterol em pregnolona, que ocorre em todas as glândulas que sintetizam hormônios esteroides e é modulada por hormônios tróficos que influenciam cada glândula em particular, tais como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), no caso das adrenais, e o hormônio foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), no caso dos ovários e testículos. Assim, para que ocorra a síntese de cortisol na zona fasciculada das adrenais, a seguinte sequência de eventos deve ocorrer: a conversão do colesterol em pregnolona, que é convertida em 17 $\alpha$ -OH-pregnenolona e posteriormente em 17 $\alpha$ -OH-progesterona. Subsequentemente, a 17 $\alpha$ -OH-progesterona é transformada em 11-desoxicortisol que, por meio de uma  $\beta$ -hidroxilação promovida pelo citocromo P450c11, origina o produto final da série de reações: o cortisol. Como essa última enzima da cadeia de síntese do cortisol não está presente nas gônadas (ovários e testículos), estas não são capazes de sintetizar o cortisol. A Figura 5.3 mostra a síntese de todos os hormônios esteroidais, as enzimas envolvidas e os tecidos em que ocorre cada síntese<sup>14</sup>.

## ► Transporte dos hormônios no plasma

Os hormônios encontram-se no plasma em duas condições: livres ou ligados a proteínas carreadoras ou proteínas de ligação. Somente a fração de hormônio livre, não ligado, é metabolicamente ativa, e somente a fração livre desencadeia respostas de *feedback*. Desse modo, a quantidade de hormônio ligado à sua respectiva proteína carreadora cumpre papel de reguladora da concentração de hormônio biologicamente ativo. As proteínas carreadoras de hormônios são predominantemente globulinas sintetizadas pelo fígado, como é o caso, por exemplo, da globulina ligadora de tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*), que carrega 75% dos hormônios tireoidianos plasmáticos e apresenta elevada afinidade pela T4. Além de disfunções hepáticas, condições fisiológicas podem alterar a concentração de globulinas transportadoras de hormônios, tais como a gravidez. Na gestação, os níveis elevados de estrogênio reduzem o catabolismo de TBG pelo fígado. Níveis elevados de TBG no plasma possibilitam que maiores quantidades de hormônios tireoidianos livres se liguem a essa proteína, conduzindo conseqüentemente a uma queda nos níveis plasmáticos de hormônios tireoidianos livres, o que desencadeia uma resposta de aumento da síntese tireoidiana de mais hormônios (*feedback* positivo).



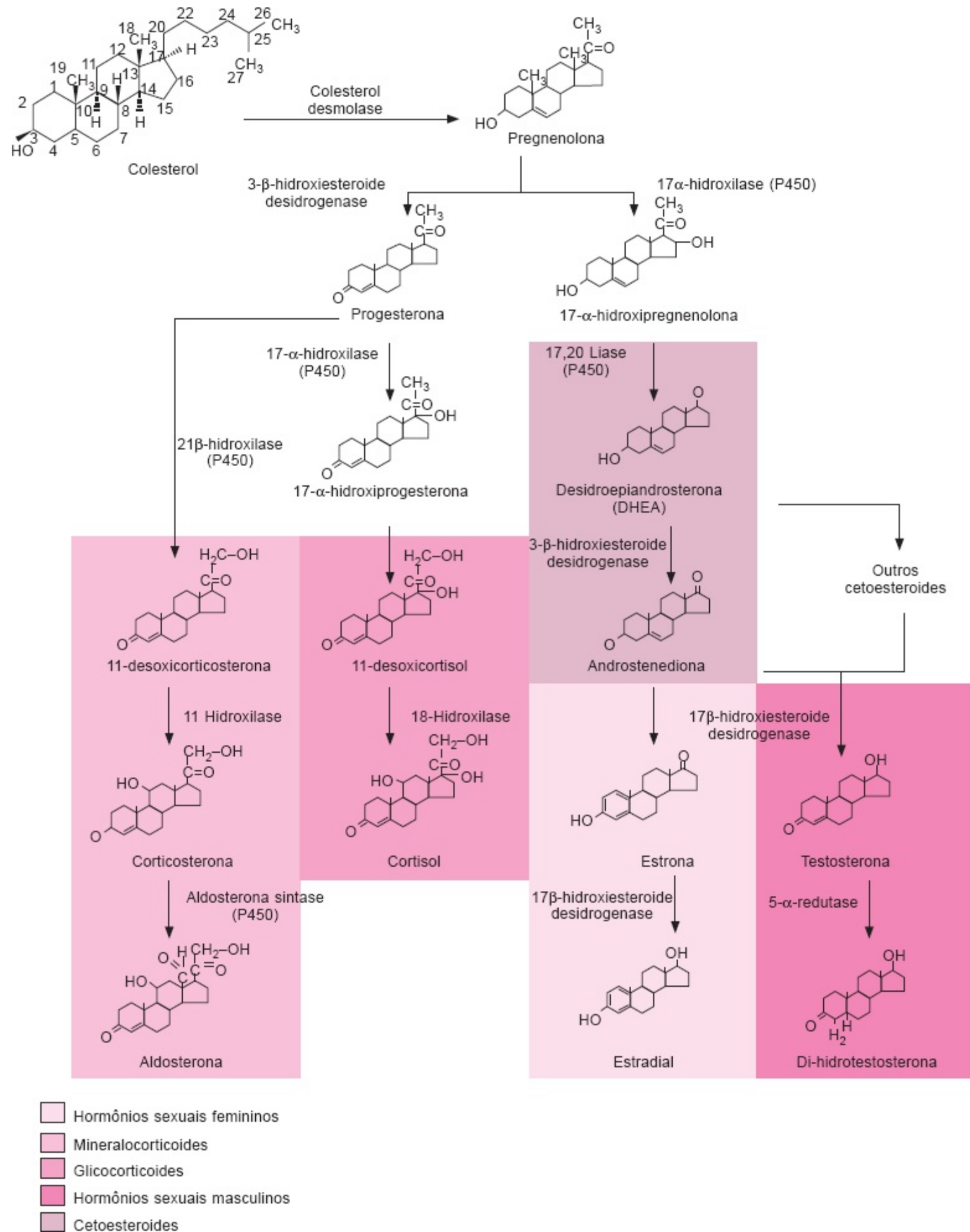
**Figura 5.2** Síntese dos hormônios tireoidianos: tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), a partir da união de resíduos de tirosina iodados, de monoiodotirosina (MIT) e de di-iodotirosina (DIT). Adaptada de Berne *et al.*<sup>14</sup>.

Esse efeito normaliza os níveis de hormônios tireoidianos biologicamente ativos na gravidez, mantendo taxas fisiologicamente adequadas da fração livre. Medicamentos também podem causar redução ou aumento de globulinas transportadoras de hormônios. De fato, a TBG aumenta com a administração de estrogênio, de clofibrato e de tamoxifeno. Os hormônios de natureza química polar (hidrofílicos), tais como aminas biogênicas, glicoproteínas, peptídios e proteicos, circulam no plasma em sua forma livre. Contudo, a grande exceção a essa regra fica por conta dos fatores de crescimento semelhantes à insulina que se utilizam de proteínas de ligação de alta afinidade. Os hormônios esteroidais e tireoidianos, apolares ou hidrofóbicos circulam no plasma somente ligados a proteínas transportadoras específicas. A proporção de hormônio ligado e hormônio livre é dinâmica. De fato, a secreção de hormônios sofre redução ou aumento em relação à concentração plasmática de proteínas carreadoras. Os níveis plasmáticos de proteína de ligação do cortisol aumentam em condições de gravidez, reduzindo consequentemente a fração de cortisol livre. A queda nos níveis plasmáticos de cortisol livre promove *feedback* positivo no hipotálamo, que aumenta a liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), estimulando a adeno-hipófise a secretar maiores quantidades de ACTH, o que induz o córtex adrenal a sintetizar e liberar maiores quantidades de cortisol que se liga com suas proteínas de ligação restaurando a proporção de hormônio livre e hormônio ligado. As proteínas de ligação atuam como tampão da concentração plasmática de hormônios ao mesmo tempo em que prolongam sua meia-vida ou sua taxa de depuração metabólica (o volume de depuração plasmática do hormônio em um dado intervalo de tempo). A meia-vida de um hormônio indica o tempo necessário para que a concentração plasmática do hormônio atinja 50% da concentração inicial. A remoção dos hormônios do plasma pode dar-se por meio de várias vias, que incluem proteólise, oxidação, sulfatação, metilação, descarboxilação, redução, hidroxilação e glicuronidação. Essas operações bioquímicas ocorrem no fígado nas reações de fase I e fase II. Após processamento hepático, os hormônios são excretados pela urina. Os hormônios podem ainda sofrer degradação na célula-alvo por meio da endocitose do complexo hormônio-receptor (endocitose mediada por receptor) para subsequentemente já no ambiente intracelular serem destruídos por enzimas

lisossomais. Pequenas porções de hormônios em sua forma intacta são excretadas nas fezes e na urina.

## ► Receptores hormonais

Todos os receptores hormonais são proteicos, podendo situar-se nas células-alvo ancoradas à membrana plasmática, no citosol ou no núcleo celular. Hormônios peptídicos e aminas biogênicas atuam sobre receptores de membrana, ao passo que hormônios derivados da tirosina e esteroidais interagem com receptores situados no citosol ou no núcleo celular. Isso ocorre em função do caráter polar das moléculas hormonais. Peptídios e aminas biogênicas são hidrofílicos e incapazes de atravessar o ambiente hidrofóbico da bicamada lipídica das células-alvo. Já os hormônios esteroides conseguem facilmente interagir com a bicamada lipídica da membrana plasmática de suas células-alvo, e por essa razão seus receptores estão no interior das células, no citosol ou no núcleo celular<sup>15-17</sup>.



**Figura 5.3** Síntese de hormônios esteroidais. Adaptada de Berne *et al.*<sup>14</sup>.



► **Receptores de membrana**

Todos os receptores de membrana são proteínas integrais e apresentam pelo menos três porções chamadas de domínios: um domínio extracelular, ao qual o hormônio se ligará; um domínio que atravessa a bicamada lipídica da célula, ancorando o receptor na membrana celular; e um domínio intracelular envolvido na resposta celular<sup>18</sup>. Os diversos tipos de receptores de membrana, bem como seus mecanismos de ação, estão esquematizados no Quadro 5.3.

► **Receptores para hormônios esteroidais**

Os receptores para hormônios esteroidais apresentam muitos domínios funcionais, sendo o domínio de interação com a molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) superconservado, ou seja, a sequência de resíduos de aminoácidos que forma essa porção do receptor é extremamente similar em todos os receptores para hormônios esteroidais, mostrando claramente a presença de um gene ancestral comum<sup>9</sup>. Essa porção de interação com o DNA é comumente chamada de “dedos de zinco”. Todas essas regiões de ligação com o DNA compartilham a estrutura de “dedos de zinco”, uma sequência de resíduos de aminoácidos que consiste em aproximadamente 30 aminoácidos e apresenta duas fitas β antiparalelas (formando uma folha beta e uma estrutura em α-hélice) (Figura 5.4 A e B).

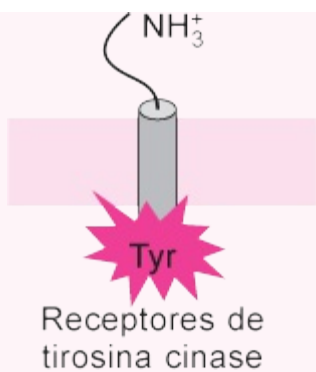
Oito resíduos de cistina fornecem os locais de ligação para dois íons Zn<sup>+2</sup>, que estabilizam o domínio de ligação ao DNA<sup>19,20</sup>. Assim, ao atravessarem a membrana plasmática das células-alvo por simples difusão, os hormônios esteroidais ligam-se a seus receptores no interior das células, dando origem ao complexo hormônio-receptor, que então migra até a molécula de DNA, em que interage pelos “dedos de zinco” com uma porção específica da molécula de DNA, alterando a expressão gênica, o que levará à síntese de mRNA para uma determinada proteína, gerando a resposta celular<sup>21</sup>.

► **Segundos mensageiros hormonais**

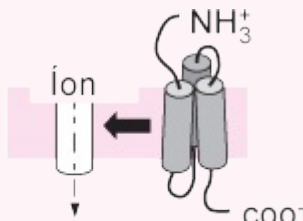
Os segundos mensageiros compreendem uma classe de substâncias produzidas no interior das células-alvo quando o primeiro mensageiro (hormônio peptídico ou aminas biogênicas) interagem com receptores de membrana<sup>23</sup>. A produção de segundos mensageiros está a cargo de maquinarias enzimáticas intracelulares específicas ativadas pela subunidade α da proteína G acoplada ao trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*). Os segundos mensageiros hormonais são 3',5' monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), fosfatidil trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>, *inositol triphosphate*) e o cálcio, sendo que este último pode ser liberado de cisternas intracelulares ou mesmo ser oriundo do meio extracelular por meio de canais<sup>24,25</sup>.

QUADRO 5.3	Classes de receptores de membrana e seus mecanismos de ação.

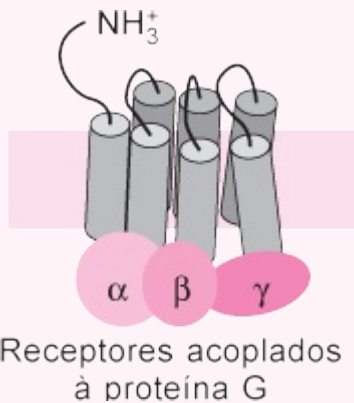




Esses receptores apresentam a porção intracelular que apresenta a atividade de tirosina cinase e dispõem de vários locais de fosforilação e autofosforilação. O acoplamento do agonista à porção extracelular do receptor é capaz de aumentar a atividade dessa cinase em pelo menos três vezes. O receptor de insulina é um exemplo de receptor de tirosina cinase.

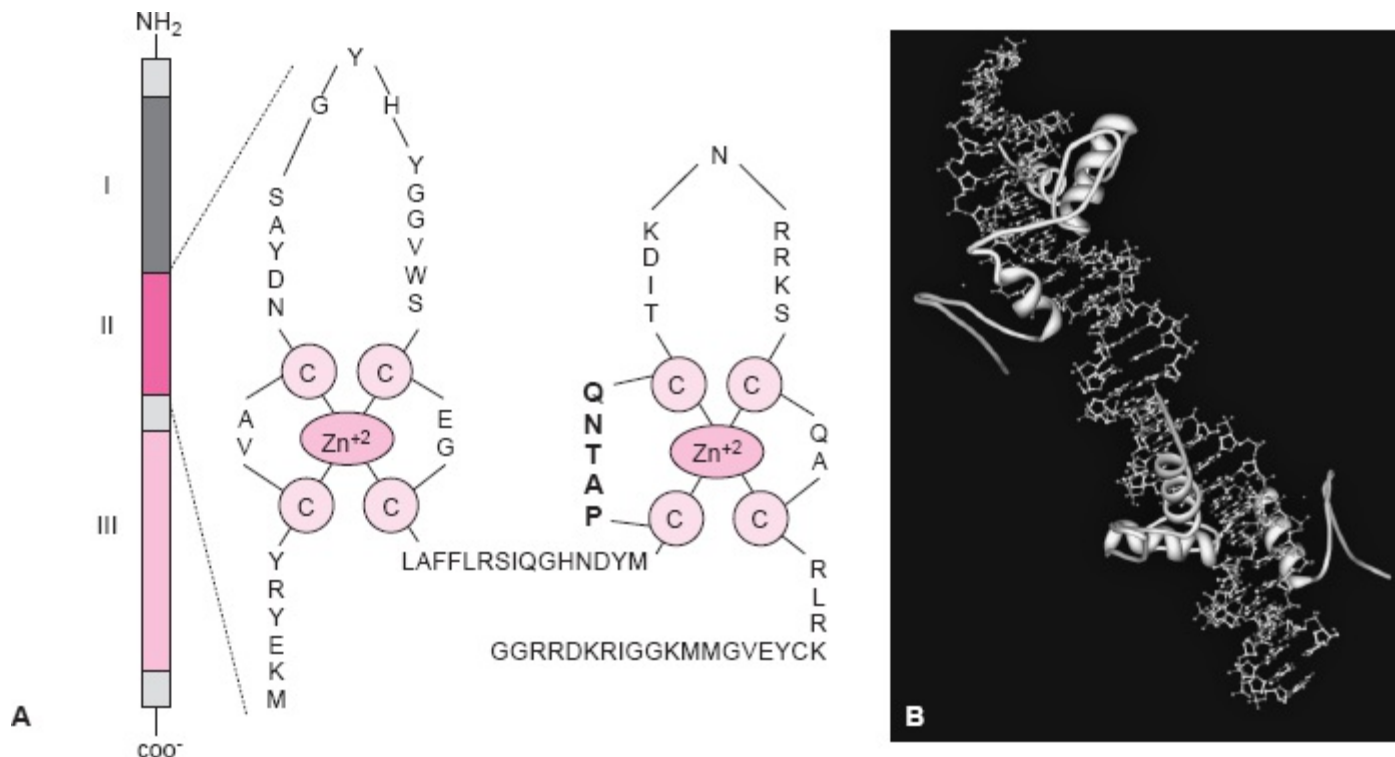


Receptores ionotrópicos: esses receptores são canais iônicos que se abrem na vigência do acoplamento do agonista, possibilita o fluxo de íons do meio extracelular para o meio intracelular. Exemplos desse tipo de receptor são os receptores colinérgicos e nicotínicos.



Essa classe de receptores apresenta uma porção intracelular interagindo com uma proteína trimérica (que apresenta 3 subunidades  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ ). Quando o agonista se liga ao receptor, este ativa a proteína G, que, por sua vez, libera a subunidade  $\alpha$  do trímero  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ . A subunidade  $\alpha$  liga-se a uma molécula de GTP, formando um complexo  $\alpha$ -GTP que interage com uma maquinaria intracelular geradora de segundos mensageiros intracelulares capazes de orquestrar a resposta celular. Após exercer sua função, a subunidade  $\alpha$  cliva o GTP em GDP (atividade GTPase intrínseca), formando agora o complexo  $\alpha$ -GDP e tornando a fazer parte do trímero  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  da proteína G, sua forma inativa. Os receptores para os hormônios ACTH, FSH, TSH, entre outros, são todos acoplados à proteína G.

Os cilindros representados nas figuras indicam a configuração em  $\alpha$ -hélice que as proteínas adquirem quando transpassam a bicamada lipídica da membrana celular; trata-se do domínio transmembrânico do receptor. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; FSH = hormônio foliculoestimulante; GDP = difosfato de guanosina; GTP = trifosfato de guanosina; TSH = hormônio estimulante da tireoide. Adaptado de Berne et al.<sup>14</sup>.



**Figura 5.4** Receptor de estrógeno, um modelo para os receptores de hormônios esteroidais. **A.** Os resíduos em cor mais escura são comuns a todos os receptores esteroidais. Oito resíduos de cistina críticos ligam-se a dois íons  $Zn^{+2}$  que estabilizam a estrutura do “dedo de zinco” compartilhada com muitas outras proteínas de ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA). As proteínas receptoras dos hormônios esteroides apresentam um local de ligação para o hormônio, um domínio de ligação ao DNA e uma região que ativa a transcrição do gene regulado. A região de ligação com o DNA é comum para todos os receptores esteroides (altamente conservada). **B.** Modelo espacial mostrando o mecanismo pelo qual os “dedos de zinco” interagem com o passo da  $\alpha$ -hélice de uma região específica da molécula de DNA. PDB: 1g2f. I: ativação da transcrição (sequência e comprimentos variáveis); II: ligação ao DNA (66 a 68 resíduos de aminoácidos altamente conservados); III: ligação ao hormônio (sequência e comprimentos variáveis). Adaptada de Voet e Voet<sup>22</sup>.

O cAMP é produzido pela enzima adenilato ciclase, situada na face interna da membrana plasmática da célula-alvo, que catalisa a conversão do ATP em cAMP. O IP<sub>3</sub> é gerado por uma outra enzima também situada na face interna da membrana, a fosfolipase C, que promove a clivagem de um fosfolípido de membrana, o fosfatidilinositol, convertendo-o em diacilglicerol (DAG) – que permanece na membrana –, e IP<sub>3</sub>, que migra pelo citosol, abrindo cisternas de cálcio<sup>23</sup>. Os segundos mensageiros medeiam a resposta celular e são capazes de ampliar de modo significativo os sinais do primeiro mensageiro. De fato, na cascata de hidrólise do glicogênio, a concentração de segundos mensageiros (cAMP, neste caso) no interior dos hepatócitos é 10.000 vezes maior do que a concentração do primeiro mensageiro<sup>23,25</sup>. As Figuras 5.5 e 5.6 explicam a cascata de geração de segundos mensageiros mediada pela adenilato ciclase e fosfolipase C, respectivamente.

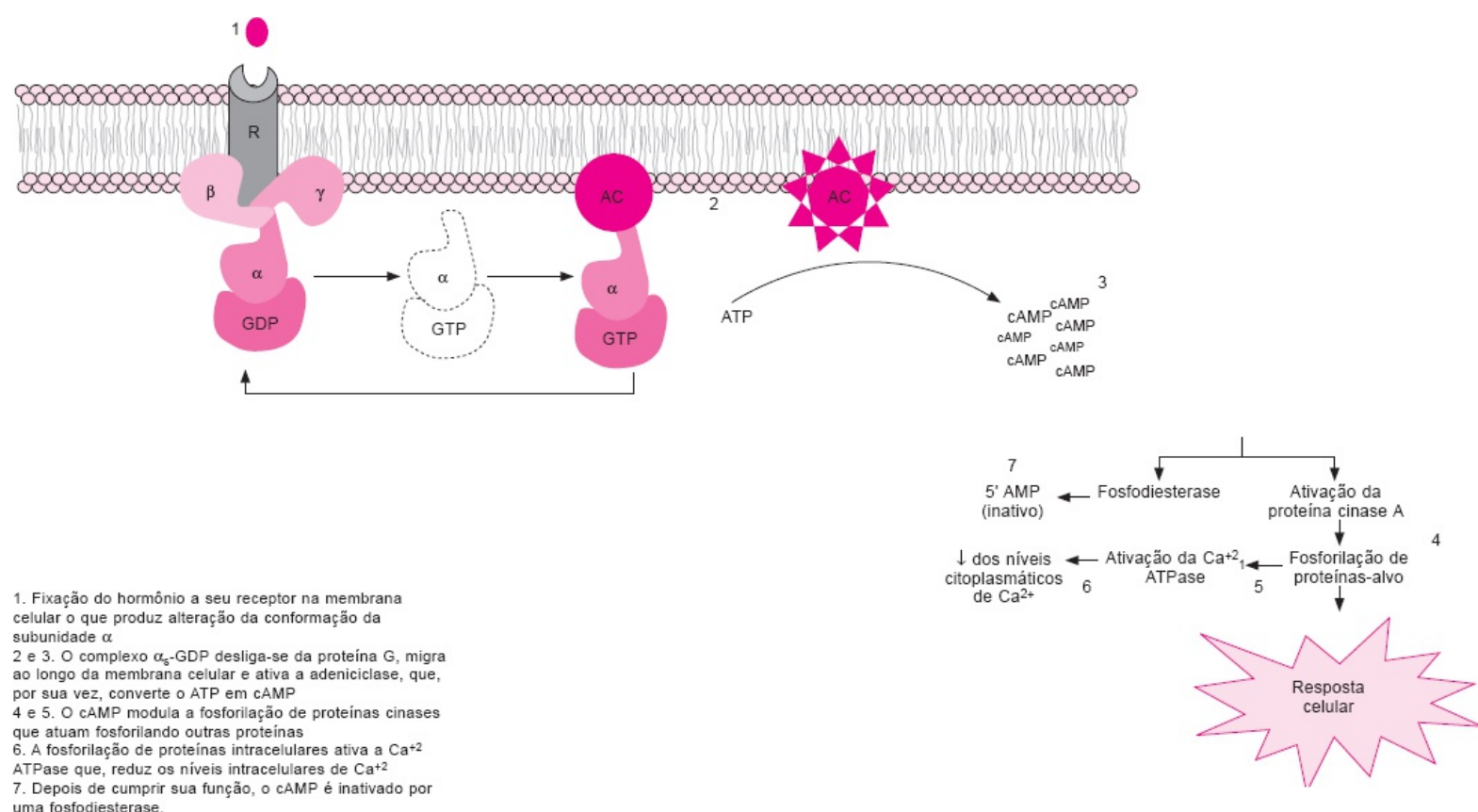
## ► Relação hipotálamo-hipófise

O hipotálamo é uma região do cérebro de tamanho aproximado ao de uma amêndoa e localiza-se sob o *tálamo*, formando uma importante área na região central do *diencefalo*, tendo como função regular determinados processos *metabólicos* e outras *atividades autonômicas*. Apresenta estreita

relação anatomofuncional com o sistema endócrino, interagindo com a hipófise, uma pequena glândula de 0,5 g localizada em uma depressão do osso esfenóide denominada sela túrcica. Essa interação forma o eixo hipotalâmico-hipofisário, responsável por regular a função de outras importantes glândulas<sup>26,27</sup>.

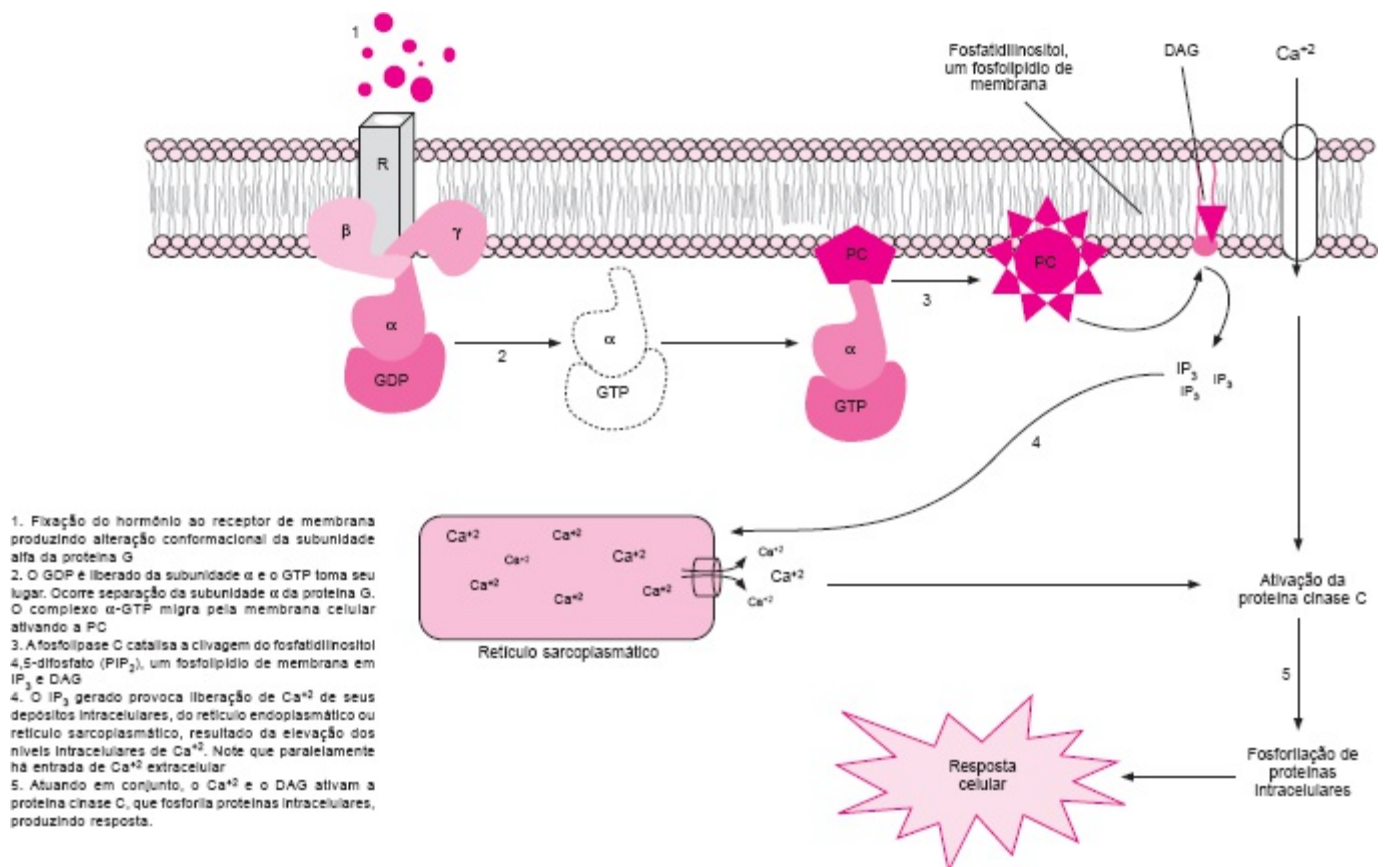
A hipófise pode ser dividida em duas porções funcionais: adeno-hipófise ou hipófise anterior e neuro-hipófise ou hipófise posterior. Na vida embrionária, a neuro-hipófise origina-se em decorrência da projeção do assoalho do diencéfalo em direção caudal, formando o pedúnculo da hipófise, que permanece em contato físico com o encéfalo. A adeno-hipófise origina-se de tecido ectodérmico a partir do teto da boca primitiva que se desloca na direção cefálica formando a bolsa de Rathke (Figura 5.7). O aporte sanguíneo da hipófise é realizado por dois grupos de artérias oriundas da carótida interna: as artérias hipofisárias superiores e inferiores direita e esquerda. Esses vasos formam o plexo capilar primário, que irriga o infundíbulo, e o plexo capilar secundário, que irriga a adeno-hipófise. Esse sistema vascular garante a eficiente disponibilização dos hormônios hipofisários na circulação sanguínea<sup>1,8,14</sup>. Os hormônios liberados pela adeno-hipófise e pela neuro-hipófise estão esquematizados na Figura 5.8.

A neuro-hipófise consiste em duas porções importantes: o infundíbulo (ou haste) e o processo infundibular (ou lobo neural). Apresenta muitas fibras nervosas não mielinizadas com característica secretória. Essas fibras têm seus corpos celulares originados em locais específicos no hipotálamo: núcleo supraóptico, núcleo paraventricular (que juntos compõem o núcleo magnocelular) e núcleo arqueado. Projetam seus axônios na eminência média da hipófise, liberando ali seus produtos de secreção (Figura 5.9). Assim sendo, a neuro-hipófise não sintetiza hormônios (ação esta efetuada pelo hipotálamo), mas sim os libera<sup>26</sup>.

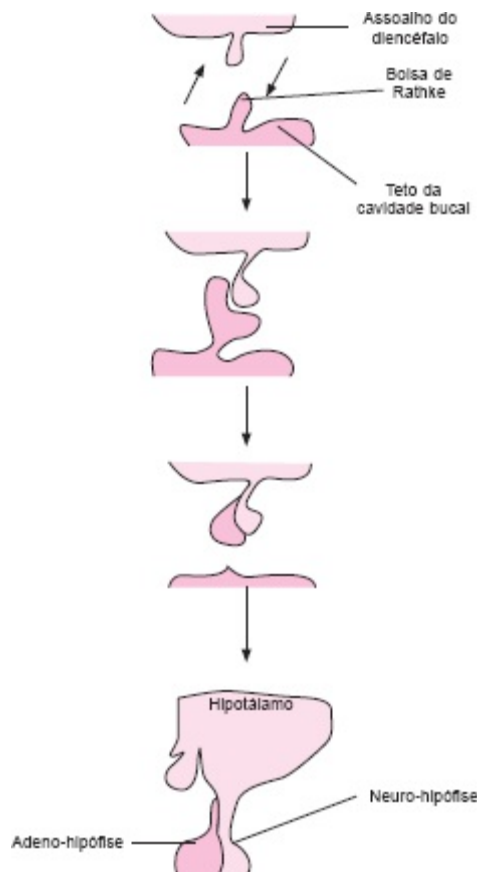


**Figura 5.5** Sequência de eventos para a geração de 3'5' monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). A ligação dos agentes vasodilatadores no receptor de membrana promove mudança conformacional da proteína G, que, por sua vez, ativa uma cascata bioquímica que culmina com a redução dos níveis

intracelulares de cálcio, conduzindo à vasodilatação. São exemplos de hormônios que utilizam o mecanismo de cAMP como segundo mensageiro: hormônio adrenocorticotrófico; hormônio luteinizante; hormônio folículoestimulante; hormônio estimulante de tireoide; hormônio antidiurético; gonadotrofina coriônica humana; hormônio melanócito-estimulante; hormônio liberador de corticotrofina; paratormônio; glucagon; calcitonina. AC = adenilciclase; AMP = monofosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; ATPase = trifosfatase de adenosina; GDP = difosfato de guanosina; GTP = trifosfato de guanosina; R = receptor. Adaptada de Voet e Voet<sup>22</sup>.



**Figura 5.6** Cascata de eventos que leva à formação de trifosfato de inositol ( $IP_3$ ), com consequente liberação de cálcio intracelular. O acoplamento do agonista ao seu respectivo receptor de membrana leva à alteração conformacional do receptor, que desencadeia a cascata bioquímica da fosfolipase C, gerando  $IP_3$  como segundo mensageiro. Os altos níveis intracelulares de  $Ca^{+2}$  ativam a fosfolipase C (PC), que promove respostas celulares. São exemplos de hormônios que utilizam o mecanismo de cAMP como segundo mensageiro: hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH); hormônio liberador de tireotrofina (TRH); hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH); angiotensina II; ocitocina. DAG = diacilglicerol; GDP = difosfato de guanosina; GTP = trifosfato de guanosina; R = receptor. Adaptada de Voet e Voet<sup>22</sup>.



**Figura 5.7** Sequência de desenvolvimento embrionário da hipófise. Adaptada de Moore e Perseaud<sup>1</sup>.

A adeno-hipófise é formada por grandes células poligonais, dispostas na forma de cordões circundados por capilares. Algumas células hipofisárias são capazes de produzir mais de um hormônio adeno-hipofisário<sup>26</sup>.

Ao contrário da neuro-hipófise, que não é capaz de armazenar hormônios, as células poligonais da adeno-hipófise sintetizam e armazenam hormônios na forma de grânulos citoplasmáticos até sua liberação. A atividade de síntese e secreção de hormônios adeno-hipofisários é controlada por hormônios hipotalâmicos (hormônios hipofisiotróficos ou hormônios liberadores hipotalâmicos) e também pelos hormônios liberados pelas várias glândulas pertencentes ao eixo hipotalâmico-hipofisário, que modulam a atividade das células adeno-hipofisárias (o mecanismo de *feedback*)<sup>26</sup>.

## ■ Fisiologia dos hormônios adeno-hipofisários

A adeno-hipófise lança no plasma seis hormônios: hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), FSH, hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), ACTH, hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) e prolactina, sendo cada um destes secretado por um tipo celular distinto com exceção do LH e do FSH. As células secretoras de cada hormônio adeno-hipofisário estão relacionadas no Quadro 5.4. Todos os hormônios adeno-hipofisários são peptídios e, dessa forma, sintetizados de acordo com o processo de síntese de qualquer peptídio ou proteína celular. São armazenados em grânulos citoplasmáticos e liberados conforme as necessidades fisiológicas. Em função de sua homologia estrutural, os hormônios adeno-hipofisários podem ser agrupados em famílias. Desse modo, têm-se três famílias: a família do ACTH, a família dos hormônios glicoproteicos e, por último, a terceira família, composta pelos hormônios do crescimento e prolactina<sup>10,14</sup>.



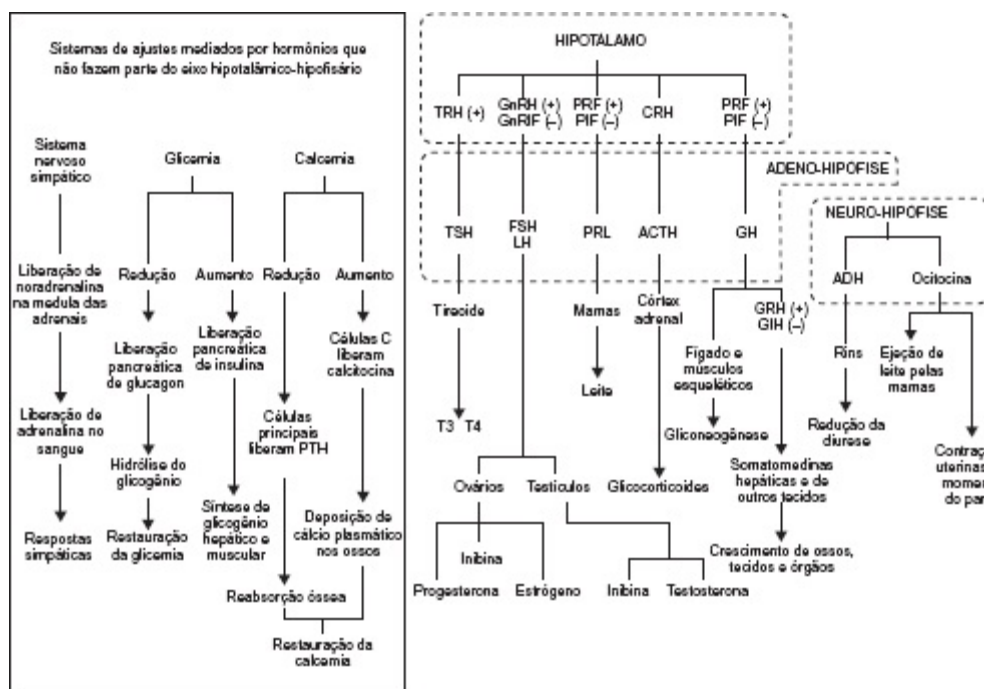
### **Hormônio adrenocorticotrófico**

A família do ACTH inclui os hormônios estimulantes dos  $\alpha$  e  $\beta$ -melanócitos (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*),  $\beta$  e  $\alpha$ -lipotrofina e a  $\beta$ -endorfina, um opiáceo endógeno. O ACTH é o único hormônio dessa família cujo papel fisiológico está bem estabelecido. A família desse hormônio deriva de um único peptídio precursor que contém 239 resíduos de aminoácidos denominado pró-opiomelanocortina (POMC), transcrito a partir de um único gene<sup>27-29</sup>. No retículo endoplasmático, a POMC é clivada por endopeptidases similares à pepsina em locais em que estão presentes aminoácidos básicos (arginina e lisina), originando os membros da família do ACTH (Figura 5.10). O MSH apresenta pouca relevância em seres humanos e está envolvido com a pigmentação de pele em vertebrados inferiores. No entanto, em determinadas circunstâncias, como ocorre na doença de Addison, em condição de insuficiência adrenal, a pele apresenta-se hiperpigmentada, sendo esse um importante sinal clínico no diagnóstico dessa endocrinopatia. A hiperpigmentação na doença de Addison pode ser explicada da seguinte maneira<sup>30</sup>: durante a hidrólise da POMC para a geração dos hormônios da família do ACTH, vários peptídios remanescentes com atividade de MSH são gerados. De fato, a hidrólise do peptídio intermediário para criar o ACTH dá origem ao próprio ACTH e a um peptídio com atividade de MSH, o  $\gamma$ -MSH<sup>31</sup>.

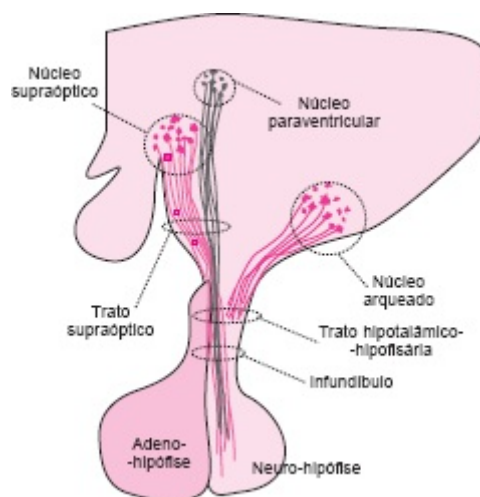
O ACTH contém  $\alpha$ -MSH, e a  $\gamma$ -lipotrofina contém  $\beta$ -MSH. Esses fragmentos de MSH podem causar hiperpigmentação em seres humanos se seus níveis estiverem elevados no plasma. Na doença de Addison, observa-se aumento de POMC e ACTH em função do *feedback* negativo. Uma vez que esses hormônios apresentam atividade de MSH, a hiperpigmentação é percebida na doença de Addison<sup>8,31</sup>.

### **Hormônios glicoproteicos**

A família dos hormônios glicoproteicos inclui FSH, LH e TSH. Esses hormônios são denominados glicoproteicos porque apresentam grupos glicídicos ligados covalentemente a resíduos de asparagina em sua cadeia peptídica. Esses três hormônios apresentam uma subunidade  $\alpha$  e uma  $\beta$ , que estão covalentemente ligadas entre si, sendo que isoladamente as subunidades não apresentam função biológica. A subunidade  $\alpha$  é transcrita pelo mesmo gene (localizado no cromossomo 6) em todos os hormônios glicoproteicos, sendo por essa razão igual nos três tipos de hormônios e, embora a subunidade  $\alpha$  apresente alto grau de homologia, é ela que fornece a especificidade de ação bioquímica<sup>8,31,32</sup>.



**Figura 5.8** Hormônios hipofisiotróficos e seus efeitos hipofisários e hormônios adeno e neuro-hipofisários e seus efeitos sobre órgãos e tecidos. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; ADH = hormônio antidiurético; CRH = hormônio liberador de corticotrofina; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio do crescimento; GHI = hormônio inibidor do hormônio do crescimento ou somatostatina; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; GRH = hormônio liberador de hormônio do crescimento; LH = hormônio luteinizante; PIF = fator inibidor da prolactina ou dopamina; PRF = fator liberador de prolactina; PRL = prolactina; PTH = paratormônio; T3 = tri-iodotironina; T4 = tiroxina; TRH = hormônio liberador de gonadotrofina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.



**Figura 5.9** Relações anatomofisiológicas entre a hipófise e o hipotálamo.

O hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) placentário apresenta grandes similaridades funcionais e químicas com os hormônios gonadotróficos hipofisários. Sua cadeia  $\alpha$  é igual a TSH, LH e FSH, ao passo que a cadeia  $\beta$  é igual à do LH, mas apresenta 32 resíduos de aminoácido a mais, sendo, portanto, mais longa. A síntese dos hormônios glicoproteicos é regulada pela tradução da subunidade  $\beta$ , já que há excesso de subunidade  $\alpha$  em relação à  $\beta$ . Os três hormônios glicoproteicos adeno-hipofisários são armazenados no citosol de células basófilas. A única função conhecida do TSH é a estimulação



tireoidiana, ao passo que as duas gonadotrofinas LH e FSH atuam nas gônadas masculina e feminina. Nos ovários, o FSH promove o crescimento folicular, ao passo que no epitélio germinativo dos testículos, estimula a formação de espermatozoides. Já o LH induz a ovulação ovariana dos folículos maduros e a formação do corpo lúteo (ou corpo amarelo) a partir das células remanescentes do folículo rompido. Nas mulheres, o LH ainda atua nos ovários, estimulando a síntese e a liberação de hormônios esteroides, estrogênio e progesterona; já nos homens, o LH está envolvido com a estimulação testicular de testosterona, atuando nas células intersticiais<sup>8,31,32</sup>.

QUADRO 5.4

Tipos celulares e seus respectivos hormônios secretados.

Tipo celular	Hormônio secretado	Porcentagem
Células tireotróficas	TSH	5%
Células gonadotróficas	LH e FSH	15%
Células somatotróficas	GH	25%
Células corticotróficas	ACTH	15%
Células lactotróficas	Prolactina	15%

A porcentagem indica a população de cada tipo celular presente na adeno-hipófise.

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio do crescimento; LH = hormônio luteinizante; TSH = hormônio estimulante da tireoide. Adaptado de Berne et al.<sup>14</sup>.

Família da prolactina e do hormônio do crescimento

O GH é secretado pelas células somatotróficas da adeno-hipófise, e, por essa razão, é algumas vezes denominado somatotrofina. É formado por 191 resíduos de aminoácidos dispostos em uma cadeia peptídica linear com duas pontes dissulfeto internas (Figura 5.11). O GH é estruturalmente similar à prolactina (75% de homologia com o GH) e ao lactogênio placentário (80% de homologia com o GH). Essas similaridades estruturais explicam a atividade lactogênica presente no GH. A síntese de GH é estimulada pelo hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) liberado pelo hipotálamo<sup>8,10</sup>.

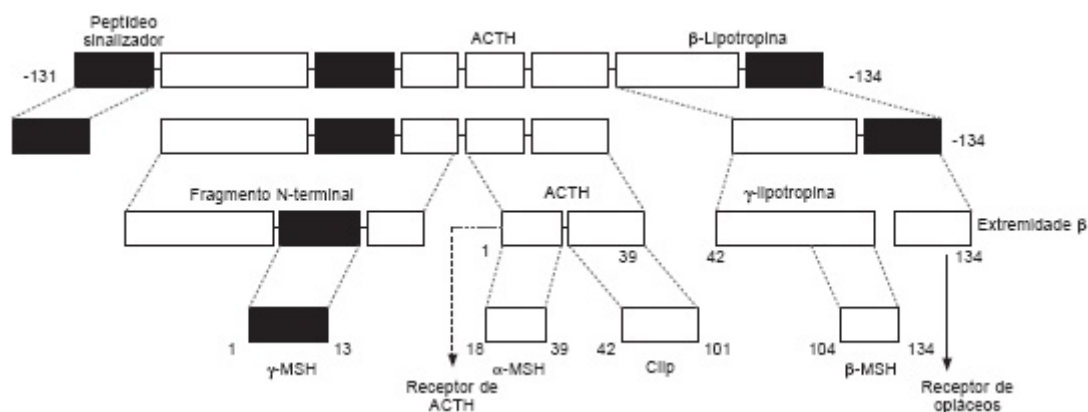
O GH é secretado durante toda a vida, embora não com a mesma constância. De fato, observa-se aumento constante do nascimento até o início da infância, em que sofre estabilização. Na puberdade, há um grande aumento nos níveis secretórios de GH induzido nas mulheres pelo estrogênio e nos homens pela testosterona, o que explica o “estirão” de crescimento puberal. Após a puberdade, as taxas de secreção declinam até se estabilizarem e, finalmente na senescência, as taxas de GH declinam para o seu menor nível<sup>8</sup>.

É entre todos os hormônios hipofisários o mais abundante: o plasma apresenta cerca de 5 a 10

mg, quantidade 20 vezes maior que a de ACTH e 50 a 100 vezes maior que a de prolactina. Sua secreção obedece a um padrão pulsátil, mais ou menos a cada intervalo de 2 h, sendo que o maior pulso secretório ocorre cerca de 2 h após o início do sono. O padrão secretório pulsátil é afetado por diversos fatores que podem levar à estimulação ou à inibição. Entre os fatores estimulatórios da secreção de GH estão: hipoglicemia, o aminoácido arginina, redução dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, exercícios físicos, sono, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos etc. Já entre os fatores que podem levar à inibição da secreção de GH figuram: hiperglicemia, obesidade, aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, senescência, gestação, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos etc.<sup>8,10,29,31</sup>.

Além de modular o crescimento até que certa estatura seja alcançada, também está envolvido no direcionamento de vias metabólicas como mobilização de ácidos graxos livres, aumento da captação de aminoácidos por parte do tecido muscular esquelético e inibição do metabolismo da glicose no tecido adiposo e muscular. Embora o GH esteja estreitamente relacionado ao crescimento, é importante salientar que sua influência na estatura final a ser alcançada por uma determinada pessoa é de 30%. Isso quer dizer que uma pessoa que geneticamente pode chegar a 1,7 m de altura alcançará a 1,1 m, aproximadamente, na ausência completa de GH. Um indivíduo cresce em função de seus determinantes genéticos e, então, o GH atua como um facilitador do potencial genético para o crescimento. O mecanismo pelo qual o GH promove o crescimento é o de agir fundamentalmente nos ossos longos, estimulando a ossificação endocondral, um padrão de ossificação no qual a cartilagem proliferativa (condrócitos) é mineralizada e, portanto, substituída por osso<sup>2,3,5</sup>.

À medida que cresce o osso, pode ser verificado um aumento em diâmetro e comprimento e uma intensa atividade de remodelagem óssea. O osso é reabsorvido, e uma nova matriz óssea é sintetizada por osteoblastos. Essa intensa atividade de remodelamento ósseo é refletida na excreção urinária de cálcio, fósforo e hidroxiprolina (componentes importantes da fração mineral do osso), que também é observada na administração de GH em doses farmacológicas. Embora o GH atue sobre a divisão celular de osteoblastos e, portanto, sobre o crescimento das placas epifisárias ósseas, experimentos com ratos hipofisectomizados mostraram que o mesmo estímulo não ocorre com os condrócitos. Esses experimentos mostraram que o GH medeia a produção de substâncias que, por sua vez, atuam sobre os condrócitos, fazendo-os se dividirem<sup>5</sup>.



**Figura 5.10** Cisão da pró-opiomelanocortina (POMC). O hormônio liberador de corticotropina estimula a síntese, a liberação e o processamento da POMC, que é um pró-hormônio sintetizado na neuro-hipófise. Após tradução, a POMC sofre cisão e dá origem ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), à  $\beta$ -endorfina, um peptídeo opioide endógeno, e às formas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  do hormônio melanócito-estimulante (MSH). Por convenção, os aminoácidos são numerados iniciando-se pelo ACTH e aumentando positivamente até a

porção C-terminal e negativamente até a região N-terminal.



**Figura 5.11** Estrutura do hormônio do crescimento humano. Adaptada de Berne *et al.*<sup>14</sup>.

Atualmente, sabemos que essas substâncias são as somatomedinas (mediadoras da somatotrofinas), mais recentemente denominadas fatores de crescimento similares à insulina (IGF, *insulin-like growth factors*) I e II em função de sua atividade similar a da insulina que persiste no plasma mesmo após a remoção da insulina propriamente dita. O IGF-I e o IGF-II são pequenos peptídios com pesos moleculares em torno de 7.500 Da e são estruturalmente muito parecidos com a molécula da proinsulina, tanto em relação à sequência de resíduos de aminoácidos como à disposição das pontes dissulfeto. Contudo, ao contrário da insulina, que tem seus peptídios C (conexão) removidos, dando origem à molécula ativa da insulina, os IGF mantêm o peptídio conetivo na molécula. As semelhanças com a molécula da insulina continuam nos seus receptores, que também são formados de tetrâmeros conectados por pontes dissulfeto e que têm atividade de autofosforilação. Desse modo, o atual modelo para explicar as ações do GH e de IGF-I e IGF-II é que o GH estimula a síntese e secreção de IGF-I e IGF-II nos pré-condrócitos e em outras células das placas epifisárias. Os IGF-I e II atuam nos condrócitos de maneira autócrina ou parácrina. A maior parte da síntese do IGF-I ocorre no fígado, cerca de 90%, mas, ao que parece, o efeito do IGF-I sintetizado localmente se sobrepõe ao hepático<sup>8,29</sup>.

**Prolactina**

A prolactina é um peptídio de 198 resíduos de aminoácidos com três pontes dissulfeto internas e peso molecular de 22 kDa. É sintetizada pelos lactotrófos adeno-hipofisários, cuja população celular é de 15%, aumentando para 70% no período de gestação e lactação. Há evidências da relação da prolactina com o ciclo menstrual. De fato, foi observado que em situações de hipersecreção da prolactina há supressão do pulso de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) hipotalâmico, assim como da secreção de gonadotrofinas e da liberação de estrógenos e progesterona. Experimentos mostram ainda redução da população gonadal de receptores de LH e FSH com consequente redução da resposta às gonadotrofinas adeno-hipofisárias<sup>14,33</sup>.

Esses efeitos podem levar à esterilidade feminina e são utilizados para justificar a ocorrência

de ciclos anovulatórios em mulheres que estão em fase de amamentação. Embora a prolactina tenha um impacto quase que irrelevante no trato reprodutor masculino, estudos mostram que em condições de hipersecreção o mesmo efeito observado no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas nas mulheres ocorre nos homens. Assim, em doses elevadas, a prolactina reduz a síntese de testosterona e a espermatogênese, levando à impotência sexual masculina e à infertilidade<sup>34,35</sup>. Contudo, em doses fisiológicas, a prolactina exerce efeito anabólico em associação com a testosterona, além de potencializar o efeito do LH sobre as células de Leydig. A galactogênese é o processo em que a prolactina está mais intimamente relacionada, sendo responsável pela sinalização da síntese de enzimas envolvidas na produção de caseína e lactose pela mama. Embora os níveis de prolactina ao final da gestação estejam muito aumentados, a galactogênese só ocorre de fato após o parto, porque no período gestacional os níveis de progesterona são muito altos, oriundos da placenta, o que reduz a expressão dos receptores de prolactina<sup>14,29</sup>.

Depois do parto, essa sinalização por parte da progesterona placentária desaparece, favorecendo o efeito galactogênico da prolactina. Outro fator que influi na galactogênese pós-parto é a elevação dos níveis plasmáticos de corticosteroides, que ocorre em função da redução plasmática de suas proteínas transportadoras. A regulação da secreção de prolactina é feita a partir do hipotálamo, que apresenta uma via de inibição, representada pela dopamina, e uma via de estimulação, mediada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*). Em mulheres não grávidas, o efeito inibitório da dopamina sobrepõe-se ao efeito estimulante do TRH, gerando um tônus inibitório. Diferentemente dos outros hormônios inibitórios ou estimulantes hipotalâmicos, a dopamina é uma catecolamina que pode chegar à adeno-hipófise por três maneiras:

- Por meio de neurônios dopaminérgicos hipotalâmicos que a liberam na eminência média que ganham os capilares porta-hipotalâmicos, sendo essa a maior fonte de dopamina para inibir a prolactina
- Por neurônios dopaminérgicos da neuro-hipófise que chegam à adeno-hipófise por meio de veias portais curtas
- Por células não lactotróficas hipofisárias que secretam pequena quantidade de dopamina, que se difunde até as células lactotróficas, exercendo seu efeito inibitório sobre a síntese de prolactina (efeito parácrino).

Diversos fatores podem estimular e inibir a secreção da prolactina. Entre os fatores estimuladores, podemos citar gestação, amamentação, antagonistas da dopamina, TRH etc. Já os fatores inibitórios da secreção de prolactina são a dopamina, a somatostatina e a própria prolactina por meio de uma alça de *feedback* negativo (Figura 5.12 A e B)<sup>8,10</sup>.

## ■ Fisiologia dos hormônios neuro-hipofisários

A neuro-hipófise ou hipófise posterior é responsável pela secreção de somente dois hormônios, o hormônio antidiurético (ADH, *antidiuretic hormone*) e a ocitocina. O ADH é também denominado vasopressina, uma vez que sua primeira função identificada foi sua capacidade de contrair a musculatura lisa arterial, aumentando a pressão arterial. Atualmente, o nome mais adequado é arginina-vasopressina (AVP), em função de apresentar um resíduo de arginina na posição 8. Já a

ocitocina ou oxitocina apresenta como uma das suas principais funções a contração da musculatura lisa uterina no momento do parto. Ambos são nonapeptídios, diferindo entre si em apenas dois resíduos de aminoácidos (Figura 5.13). Em função dessa similaridade, provavelmente esses hormônios evoluíram de uma molécula comum. A síntese hipotalâmica da ocitocina e do ADH ocorre em neurônios distintos, mas ambos situam-se no núcleo supraóptico e núcleo paraventricular do hipotálamo<sup>5,9</sup>.

Efeitos da arginina-vasopressina

A AVP está estreitamente relacionada à manutenção da osmolaridade plasmática. O sensor da osmolaridade localiza-se no hipotálamo e é formado por células nervosas sensíveis principalmente às concentrações plasmáticas de Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. A ureia tem efeito muito discreto na estimulação dos sensores, uma vez que apresenta a propriedade de atravessar a membrana plasmática das células. Os sensores têm a função de manter a osmolaridade na faixa de 290 a 300 mOsm. Quando a osmolaridade encontra-se acima desse valor, como, por exemplo, na ausência de ingestão de água ou no diabetes melito (quando as concentrações plasmáticas de glicose elevam-se de modo considerável), os neurônios hipotalâmicos (osmoceptores) sofrem retração que atua como sinal para as fibras nervosas dos núcleos supraóptico e paraventricular. Geram-se potenciais de ação nessas fibras nervosas, o que aumenta a entrada de cálcio do meio extracelular para o meio intracelular. Esse cálcio promove arraste das vesículas contendo AVP para a membrana do telodendro, em que se coalescem e liberam a AVP na neuro-hipófise. A redução da osmolaridade plasmática cessa as descargas de potenciais de ação, e as respostas ao plasma hiper e hiposmótico podem ser verificadas na Figura 5.14<sup>36</sup>.

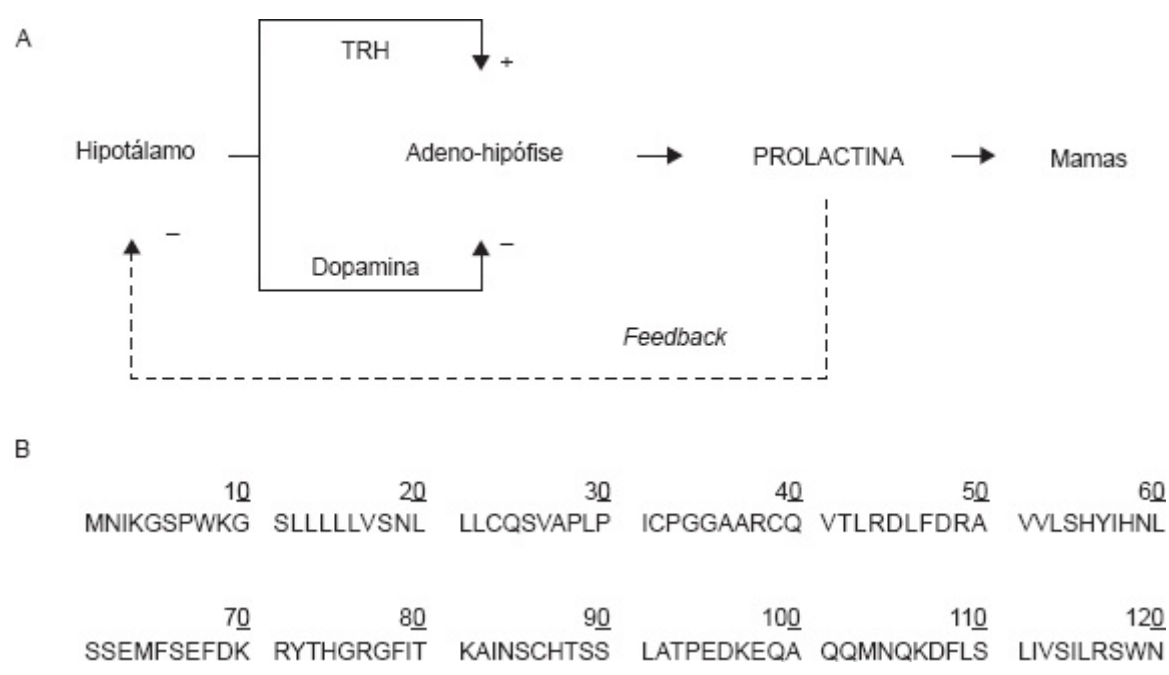


Figura 5.12 A. Mecanismo de regulação da secreção da prolactina. B. Sequência de resíduos de aminoácidos da prolactina. TRH = hormônio liberador de tireotrofina. Adaptada de Maciel et al.<sup>5</sup>.

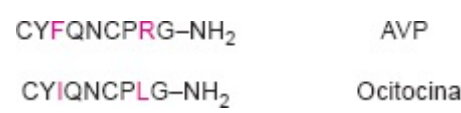


Figura 5.13 Ocitocina e arginina-vasopressina (AVP). O hormônio antidiurético difere em um único



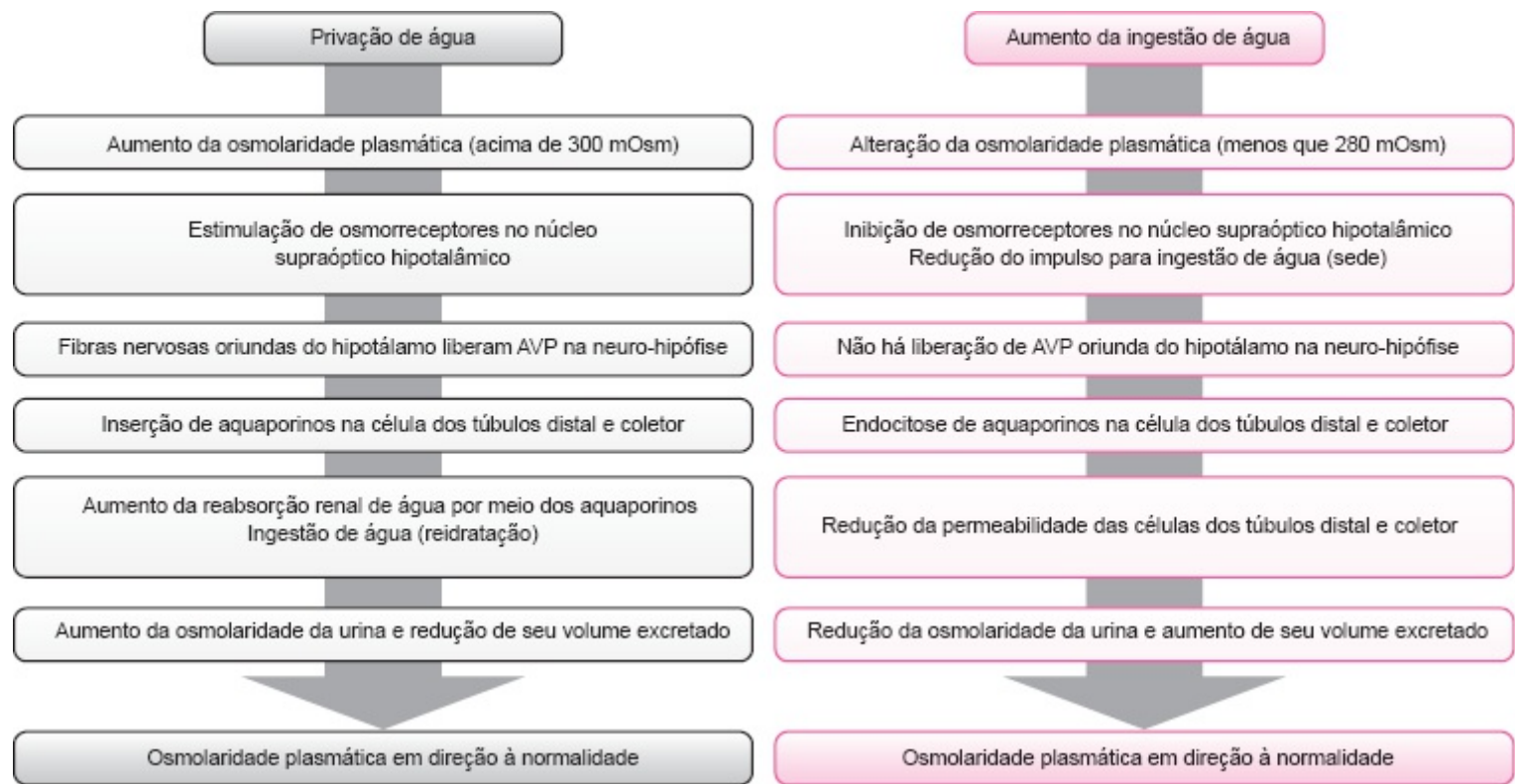
resíduo de aminoácido (*em destaque*), o que indica um gene ancestral comum.

O alvo da ação da AVP é o néfron, ligando-se a receptores V2, mais precisamente nas membranas basolaterais das células principais no ducto coletor. Ao ligar-se a seus receptores V2 nessas células, a AVP dispara a cascata do cAMP, culminando com a fosforilação de proteínas que conduz à fusão de vesículas contendo aquaporinos (proteínas que possibilitam a passagem de água) na membrana da célula luminal, o que aumenta a permeabilidade à água (Figura 5.15). A redução dos níveis plasmáticos de AVP leva à endocitose dos aquaporinos, fazendo a membrana voltar a ser impermeável à água<sup>36</sup>.

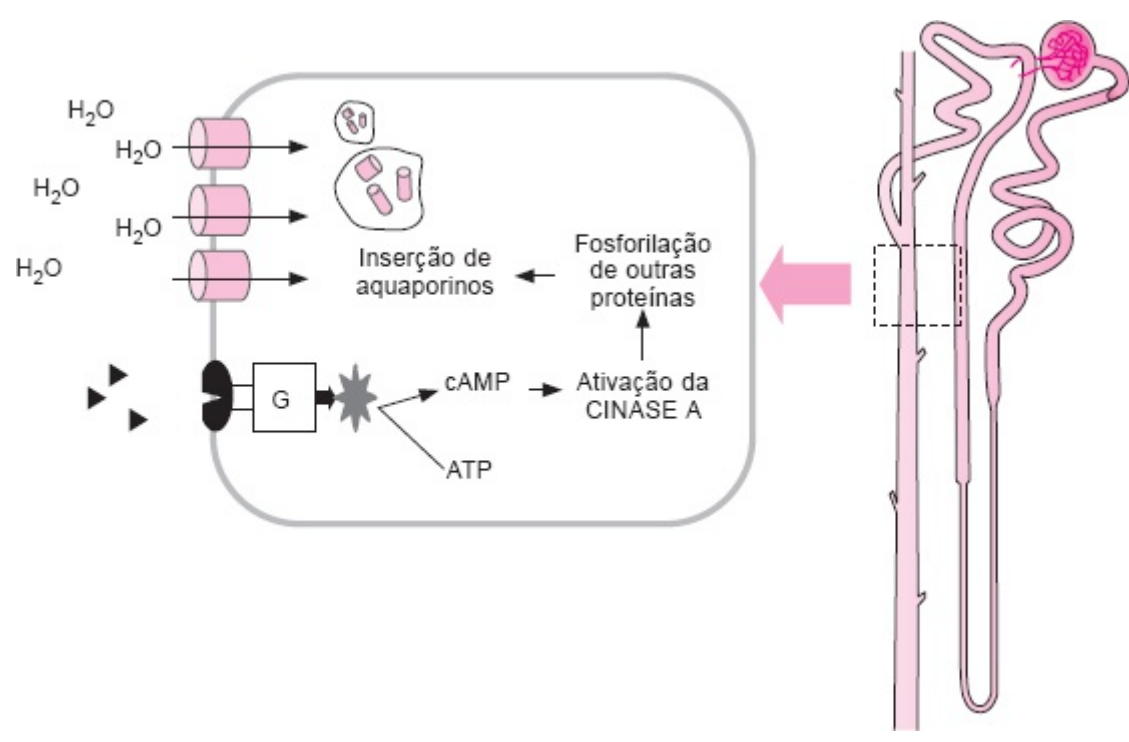
### **Efeitos da ocitocina**

O ato da amamentação constitui o estímulo mais potente para a secreção de ocitocina. Nesse caso, a secreção ocorre em função de estímulos neurais gerados no mamilo. Tais estímulos são conduzidos via medula espinal, ascendendo por feixes espinotalâmicos (medula espinal) até o tronco cerebral e o mesencéfalo, alcançando os núcleos paraventriculares hipotalâmicos. Nos núcleos paraventriculares ocorrem sinapses colinérgicas que levam à secreção de ocitocina na neuro-hipófise. Essa cadeia de eventos é conhecida como reflexo ejecto-lácteo (Figura 5.16) e torna-se mais precisa e rápida à medida que o estímulo da amamentação continua. A ocitocina lançada na corrente sanguínea pela neuro-hipófise atua em seus receptores presentes nas células mioepiteliais que revestem os ductos galactóforos mamários, levando à sua contração e consequente ejeção de leite da mama<sup>27</sup>.

As células mioepiteliais apresentam o aspecto estrelar em função do prolongamento de seu citoplasma na forma de longos braços que envolvem os ductos galactóforos. Esses prolongamentos apresentam grande quantidade das proteínas contráteis actina e miosina, o que explica sua potente atividade contrátil quando estimuladas pela ocitocina. Além de atuar sobre as mamas, a ocitocina apresenta poderosa ação sobre a musculatura lisa uterina, atuando como um hormônio coadjuvante do parto, não sendo um hormônio essencial para que ele ocorra. Reporta-se que a administração farmacológica de ocitocina em mulheres fisiologicamente preparadas para o parto promove o aumento da frequência e a duração dos trechos de potenciais de ação disparados pela musculatura lisa uterina. A ocitocina promove redução do limiar de disparo de potenciais de ação por parte das células musculares uterinas, facilitando a excitabilidade do miométrio e sequestrando células que estavam quiescentes à estimulação, levando-as a contrair-se, o que aumenta a força de contração uterina como um todo, facilitando o trabalho de parto. De fato, a ocitocina está envolvida no aumento do número de transportadores membranares para o Na<sup>+</sup> e na mobilização do cálcio estocado no meio intracelular<sup>8,29</sup>.



**Figura 5.14** Mecanismo de ajuste da osmolaridade plasmática em condições de variação da ingestão hídrica. AVP = arginina-vasopressina.



**Figura 5.15** Mecanismo de ação da arginina-vasopressina (AVP) nas células do túbulo distal e do túbulo coletor. ATP = trifosfato de adenosina; cAMP = monofosfato cíclico de adenosina.

**Regulação da secreção de ocitocina**

Diversos fatores levam à secreção de ocitocina, sendo o mais pronunciado a amamentação em si, seguida pela dilatação da cérvix uterina. A visão por parte da mãe do processo de amamentação, o cheiro do bebê, bem como seu choro, também são estímulos para a secreção de ocitocina. A estimulação simpática atua como forte inibidora da secreção de ocitocina, o que leva a considerar



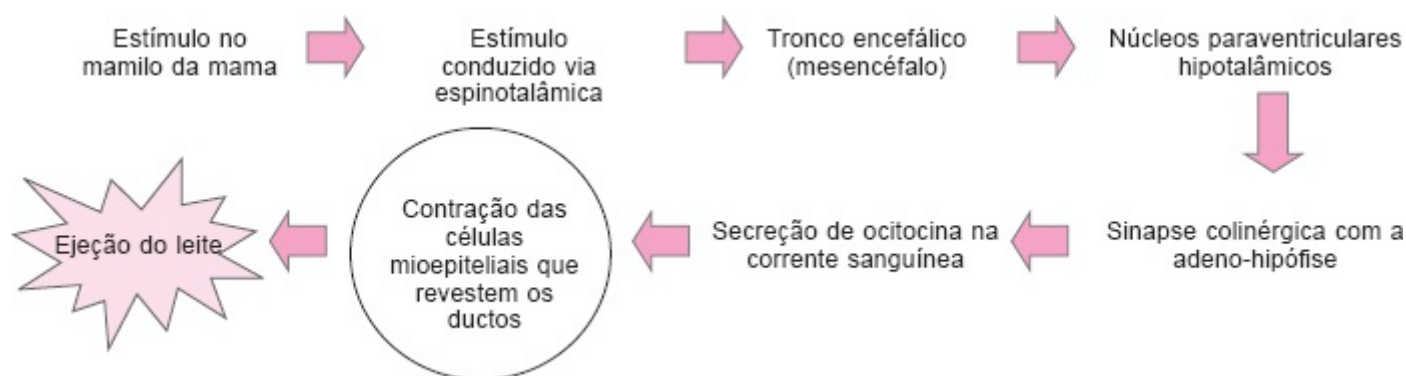
que as mães necessitam de um período puerperal sem estresse para que sejam capazes de amamentar plenamente seus filhos. De fato, em situações de estresse, ocorre liberação de catecolaminas (noradrenalina e adrenalina), que causam vasoconstrição, podendo dificultar a distribuição da ocitocina até seus locais de ação<sup>3,31</sup>.

### Outras ações da ocitocina

A ocitocina é liberada também durante o orgasmo feminino, em decorrência da estimulação sexual dos componentes do trato genital da mulher, contraindo a musculatura lisa que compõe essas estruturas. Tal contração teria o objetivo de facilitar a propulsão dos espermatozoides em direção ao útero para consequente fecundação. No homem, a função da ocitocina não está plenamente estabelecida<sup>31</sup>.

## ■ Fisiologia da glândula tireoide

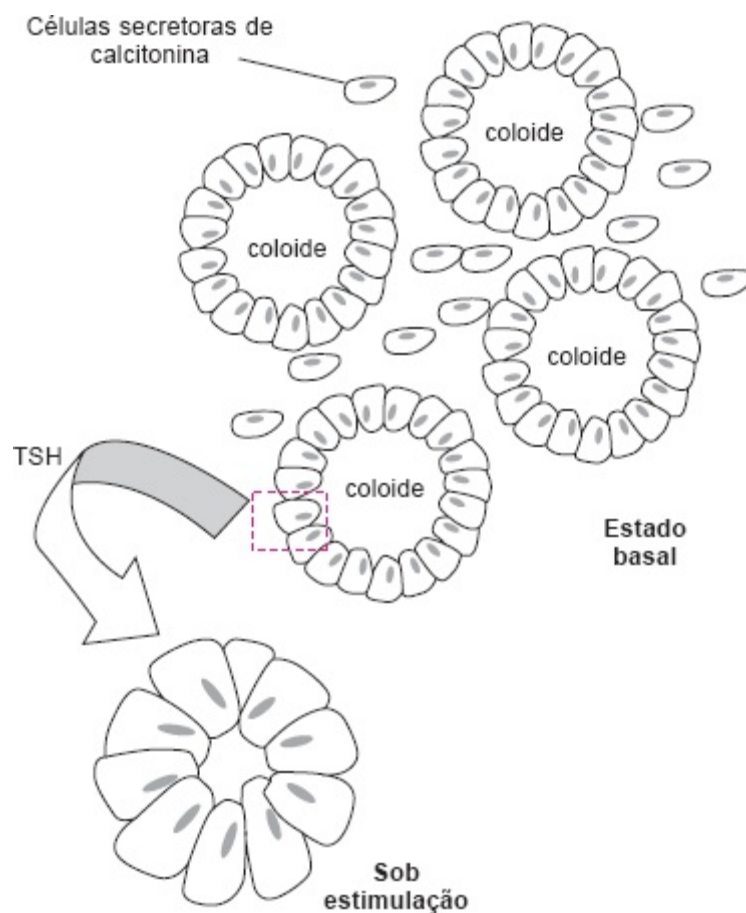
A glândula tireoide tem a forma de um escudo, daí seu nome (do grego *tyron* = escudo). Apresenta dois lóbulos unidos por um istmo e pesa cerca de 15 a 20 g no adulto. No embrião humano, surge por volta da terceira semana de desenvolvimento, sendo a primeira glândula endócrina a desenvolver-se. Situa-se envolvendo a traqueia sob a cartilagem cricoide. A unidade funcional tireoidiana são os folículos, unidades funcionais de 200 a 300  $\mu\text{m}$  de diâmetro formadas por células epiteliais cuboides que podem assumir a forma colunar em função do estímulo proporcionado pelo TSH. Em sua porção posterior, podem ser reconhecidas quatro (em alguns indivíduos seis ou mais) massas de tecido opaco: as paratireoides, cuja função é produzir e secretar paratormônio (PTH) que em associação com a calcitonina, produzida pelas células C tireoidianas, controla o equilíbrio do cálcio<sup>3,5</sup>. Histologicamente, a tireoide é formada por células foliculares e células C (Figura 5.17).



**Figura 5.16** Sequência de eventos que ocorrem no reflexo ejecto-lácteo. Adaptada de Horacio *et al.*<sup>27</sup>.

O folículo tireoidiano é o responsável pela síntese de hormônios tireoidianos T4 e T3<sup>2</sup>. O iodo é o elemento essencial na biossíntese dos hormônios da tireoide. O iodeto proveniente da dieta é absorvido no TGI, sendo captado pela tireoide a partir da corrente sanguínea, por um transportador específico existente na membrana basolateral dos tireócitos, o simportador de sódio e iodeto (NIS,  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  symporter) (Figura 5.18). O transportador é capaz de concentrar iodeto no interior das células foliculares cerca de 30 vezes mais que a concentração de iodeto presente no plasma, processo denominado *sequestro de iodeto*. O sequestro de iodeto é influenciado pelo TSH e, em condições de intensa estimulação, as células foliculares podem aumentar a

concentração de iodeto intracelular em cerca de 250 vezes, se comparada à concentração do plasma<sup>37,38</sup>.



**Figura 5.17** Folículo tireoidiano. Note que a estimulação por parte do hormônio estimulante da tireoide (TSH) promove alterações da configuração dos tireócitos, que de um formato cuboide passam a apresentar-se em formato colunar, reduzindo o lúmen do coloide. As células C secretam calcitonina e estão envolvidas na regulação da homeostase do cálcio.

Em situação de deficiência de iodo na dieta, ocorre diminuição do conteúdo de iodo intratireoidiano e consequente diminuição da produção dos hormônios da tireoide, causando graus variados de hipotireoidismo e alta prevalência de bócio. Muitas vezes, a deficiência hormonal já existe no período intrauterino e permanece durante os primeiros meses ou anos de vida, podendo estar associada, em situações extremas, ao cretinismo<sup>9</sup>.

Como o interior da célula mantém um potencial elétrico negativo em relação ao interstício e ao lúmen folicular, o iodeto é transportado para dentro da célula contra o potencial eletronegativo, mas a favor do gradiente eletroquímico gerado pelo  $\text{Na}^+$ . Portanto, a atividade do NIS está intimamente relacionada à bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase (trifosfatase de adenosina). Dessa maneira, a captação de iodeto pela célula folicular ocorre por um mecanismo de transporte ativo secundário. As glândulas salivares também podem aprisionar iodo, mas não no grau em que a tireoide o faz. Uma fração do iodo captado pelas células foliculares retorna para o plasma e é excretada nas fezes e na urina, mas a maior parte vai compor os hormônios tireoidianos. Após ser captado, o iodo é oxidado por uma TPO, um complexo enzimático adjacente à membrana das células foliculares capaz de converter o iodo a uma forma reativa (hipoiodado), que será utilizado na iodação dos resíduos de tirosina para formar MIT e DIT. Embora o iodo seja de fato essencial para a função tireoidiana, o aumento do *pool* de iodo intratireóideo leva à redução dos seguintes

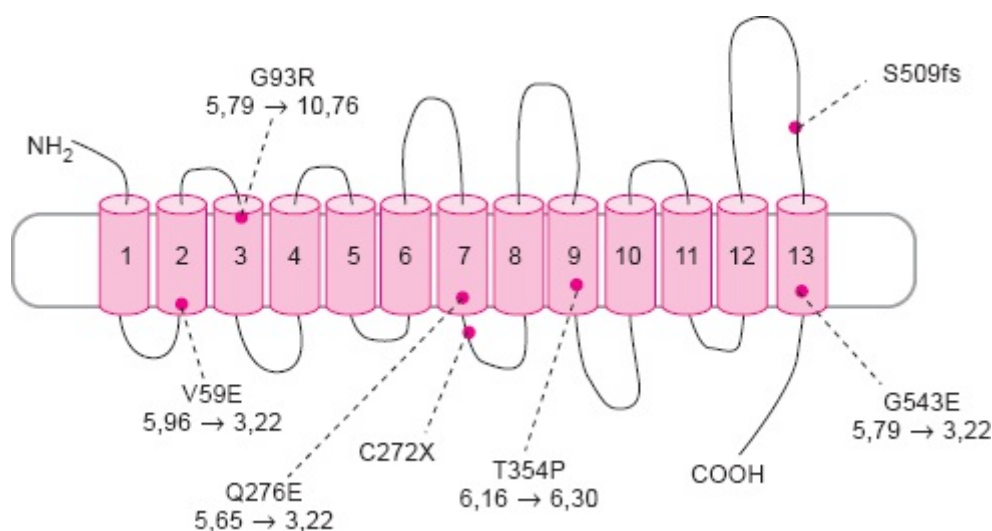
mecanismos relacionados ao iodo: redução do transporte de iodeto para o interior do tireócito; diminuição da resposta tireoidiana ao estímulo desencadeado pelo TSH; e redução da organificação do iodo por parte do tireócito. O excesso de iodeto intracelular também provoca o bloqueio da secreção hormonal e a inibição da síntese da TPO<sup>36</sup>. Essas respostas do tireócito frente à alta concentração de iodo denominam-se efeito Wolff-Chaikoff. O mecanismo de Wolff-Chaikoff previne disfunções tireóideas iatrogênicas. De fato, diversos medicamentos contêm grandes quantidades de iodo, como é o caso, por exemplo, da amiodarona<sup>38</sup>.

A principal enzima relacionada à biossíntese hormonal é a TPO. Dados da literatura indicam que a TPO é a responsável pela oxidação do iodeto e sua incorporação aos radicais tirosila da molécula de TG. O peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) é essencial como oxidante na reação de oxidação do iodeto catalisada pela TPO, e, quando os níveis intracelulares de iodeto são suficientes, a geração de  $H_2O_2$  passa a ser o passo limitante na biossíntese dos hormônios tireoidianos. A enzima responsável pela geração tireoidiana de peróxido de hidrogênio foi caracterizada em tireoides humanas e, posteriormente, clonada, tendo sido denominada oxidase tireóidea (ThOx ou DuOx)<sup>38</sup>.

### A importância da pendrina

Recentemente, foi demonstrado que outros genes expressos na tireoide originam proteínas importantes para a hormonogênese, como descrito na síndrome de Pendred, na qual há mutação na pendrina (PDS), normalmente expressa na membrana apical da célula folicular tireóidea.

A PDS (Figura 5.19) seria importante para a passagem do iodeto pela membrana apical, pois o local catalítico da TPO, região da enzima que interage com o iodeto, encontra-se na região extracelular, voltado para o coloide. Portanto, a presença da PDS é importante para que o iodeto possa ser oxidado pela TPO e organificado na molécula de TG<sup>39</sup>.



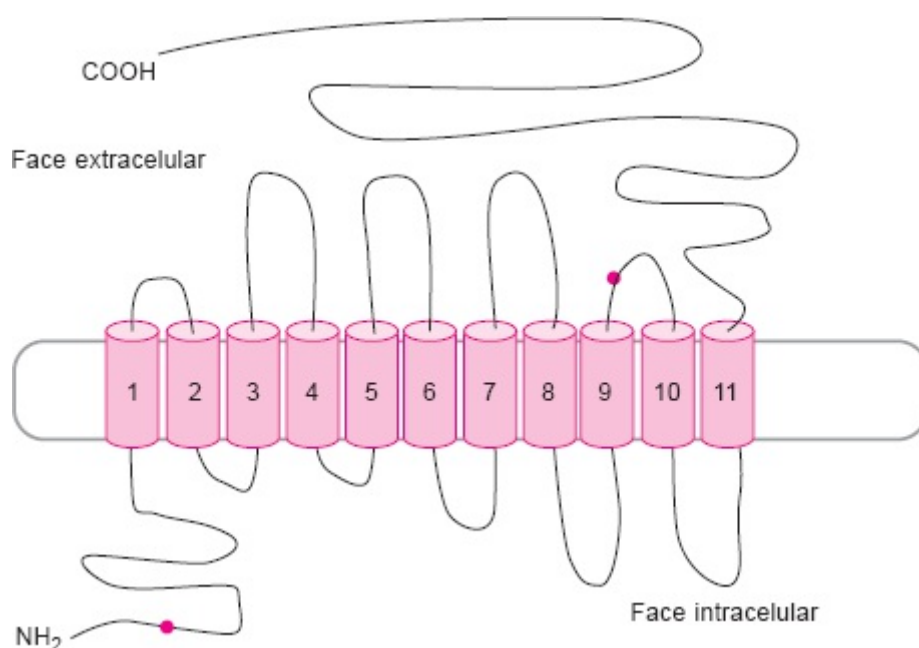
**Figura 5.18** Estrutura do simportador de iodeto. Os pontos indicam os locais de mutações que podem ocorrer no simportador de sódio e iodeto. A mutação T354P é extremamente frequente no Japão e pode ser encontrada em associação a outra mutação como a V59E. Os números abaixo das mutações indicam a mudança do ponto isoelétrico das proteínas mutantes. A expressão do gene alterado resulta em mínima captação de iodeto pela célula folicular. Adaptada de Vaisman *et al.*<sup>13</sup>.

### Sistema gerador de peróxido de hidrogênio

O oxidante imediato (aceptor de elétrons) da reação iodo-iodeto é o  $H_2O_2$ . Assim sendo, o  $H_2O_2$  é

essencial nas reações catalisadas pela TPO, agindo como cofator enzimático na reação de oxidação do  $I^-$ . Há alguns anos, o estudo dos possíveis sistemas envolvidos na geração de  $H_2O_2$  na tireoide tem despertado especial interesse em tireoidologia. A geração de  $H_2O_2$  foi detectada na região apical da célula folicular tireóide e mostrou-se dependente de NADPH. Além disso, foi demonstrado que o aumento da produção de  $H_2O_2$  na tireoide parece ser mediado, pelo menos em algumas espécies, pelo aumento dos níveis de cálcio intracelular. *In vitro*, vários estudos foram feitos com o intuito de caracterizar a enzima responsável pela geração tireóide de  $H_2O_2$ <sup>39</sup>.

Utilizando-se técnicas bioquímicas, os resultados obtidos *in vivo* foram confirmados, sendo determinado que o sistema gerador de peróxido de hidrogênio na tireoide é dependente de NADPH e de cálcio em concentrações micromolares. A enzima, denominada NADPH oxidase tireóide, encontra-se nas frações microsossomais e de membrana citoplasmática da tireoide. Nos últimos anos, mostrou-se que a indução da geração de  $H_2O_2$  em culturas primárias de tireócitos caninos era modulada pelo TSH e que a atividade NADPH oxidase era induzida por TSH, assim como os outros marcadores de diferenciação celular tireóides, a TG e a TPO. Além disso, assim como ocorre na regulação da expressão da TPO e da TG, os efeitos do TSH sobre a atividade NADPH oxidase são dependentes de síntese proteica e reproduzidos por análogos do cAMP. Dando prosseguimento a esses estudos, a subunidade dessa enzima responsável pela oxidação de NADPH foi solubilizada e demonstrou-se que a síntese dessa porção, flavoproteica, era induzida pelo TSH. Esses dados foram fundamentais para que a NADPH oxidase fosse finalmente considerada a enzima responsável pela geração de  $H_2O_2$ , sendo de extrema relevância para a biossíntese dos hormônios tireoidianos, assim como a TPO, a TG e o iodeto. Entretanto, apesar da relevância do  $H_2O_2$  na biossíntese dos hormônios tireoidianos, a NADPH oxidase foi apenas recentemente caracterizada em glândulas humanas. Ainda mais recentemente, o DNA complementar (cDNA) da porção flavoproteica relacionada à atividade NADPH oxidase foi clonado em tireócitos porcinos e humanos, possibilitando estudos futuros de expressão do mRNA para esta enzima em doenças tireoidianas e diversos modelos experimentais<sup>38,39</sup>.



**Figura 5.19** Estrutura da pendrina, proteína necessária à organificação do iodo. Os pontos indicam locais de glicosilação. Adaptada de Vaisman *et al.*<sup>13</sup>.



Dois genes que codificam flavoproteínas, possivelmente relacionados à atividade NADPH oxidase, foram clonados e correspondem a enzimas denominadas oxidases tireoidianas 1 e 2 (ThOx 1 e ThOx 2). As ThOx foram também denominadas *dual oxidases* (DuOx), pois apresentam um domínio ectoperoxidase na sua região extracelular (Figura 5.20)<sup>37</sup>. A caracterização dessa maquinaria enzimática abre caminho para o pleno entendimento dos mecanismos relacionados à síntese de hormônios por parte da tireoide e, conseqüentemente, colabora para a elucidação de alguns casos de disfunção tireoidiana<sup>38,39</sup>.

A TG – a principal proteína sintetizada pelo tireócito – é uma proteína dimérica de 660 kDa, cujo grau de glicação está diretamente relacionado a sua plena função biológica. De fato, cerca de 10% de carboidratos (CHO) podem estar presentes na massa da TG. Ela atua como elemento sustentador da biossíntese de hormônios tireoidianos, e durante esse processo o iodo é incorporado em regiões específicas da proteína – resíduos tirosil hormonogênicos. A TG localiza-se em uma região das células foliculares chamada de coloide e sofre captação por parte do tireócito para posteriormente sofrer clivagem e liberar os hormônios tireoidianos<sup>38</sup>.

## ■ Sequência de eventos que conduzem à síntese de hormônios tireoidianos

A síntese de hormônios tireoidianos no interior das células foliculares segue a sequência de eventos mostrada na Figura 5.21.

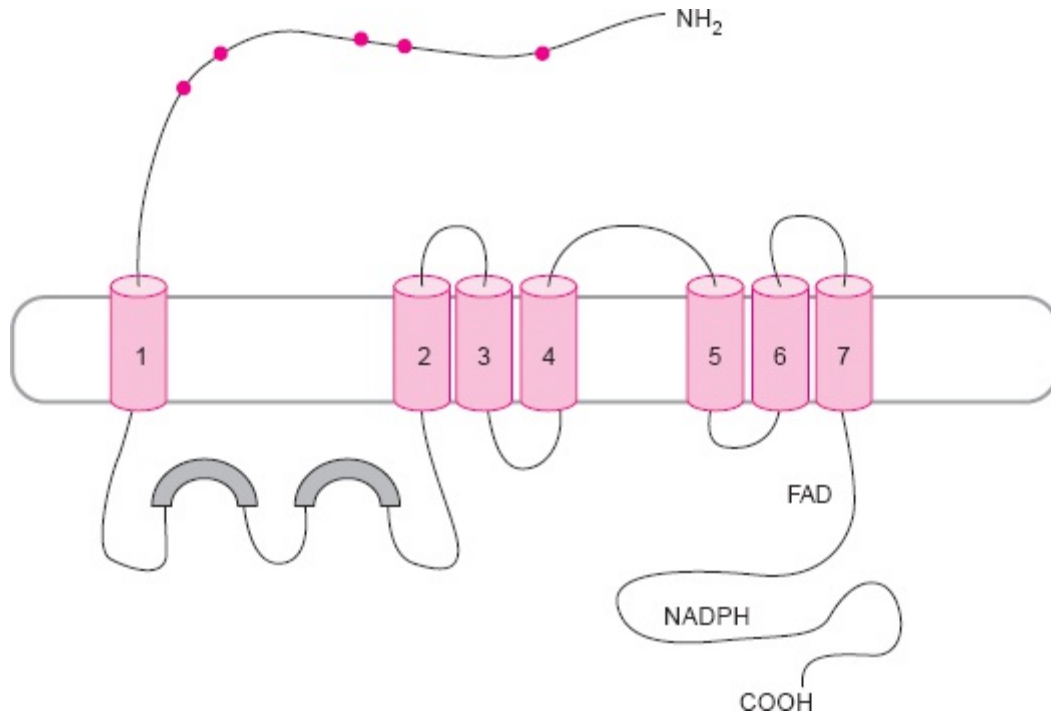
Inicialmente, as células foliculares, por meio de seu retículo endoplasmático rugoso, devem sintetizar uma grande glicoproteína com peso molecular de 335.000 Da. Cada molécula de tirosina apresenta cerca de 70 aminoácidos que serão os elementos precursores da síntese de hormônios tireoidianos. Depois, o iodo deve ser transportado do sangue para a célula folicular a fim de ser fixado aos resíduos de tirosina. Isso é feito por meio de uma bomba de iodeto que transporta iodo do plasma para a célula folicular contra um gradiente eletroquímico (a atividade da bomba é regulada pelos níveis de iodeto no organismo, de modo que níveis baixos de iodeto reduzem a cinética de transporte da bomba, ao passo que níveis elevados aumentam a taxa de transporte)<sup>29,38,39</sup>.

Após ganhar o citosol das células foliculares, o iodeto deve ser oxidado ( $I^-$  para  $I_2$ ). Essa oxidação é mediada pela enzima TPO, que utiliza radicais livres como um eficiente método de oxidar iodetos. A TPO catalisa ainda a organificação do  $I_2$  na TG, ou seja, a incorporação do  $I_2$  no resíduo de tirosina formando MIT e DIT, que permanecem unidas à TG.

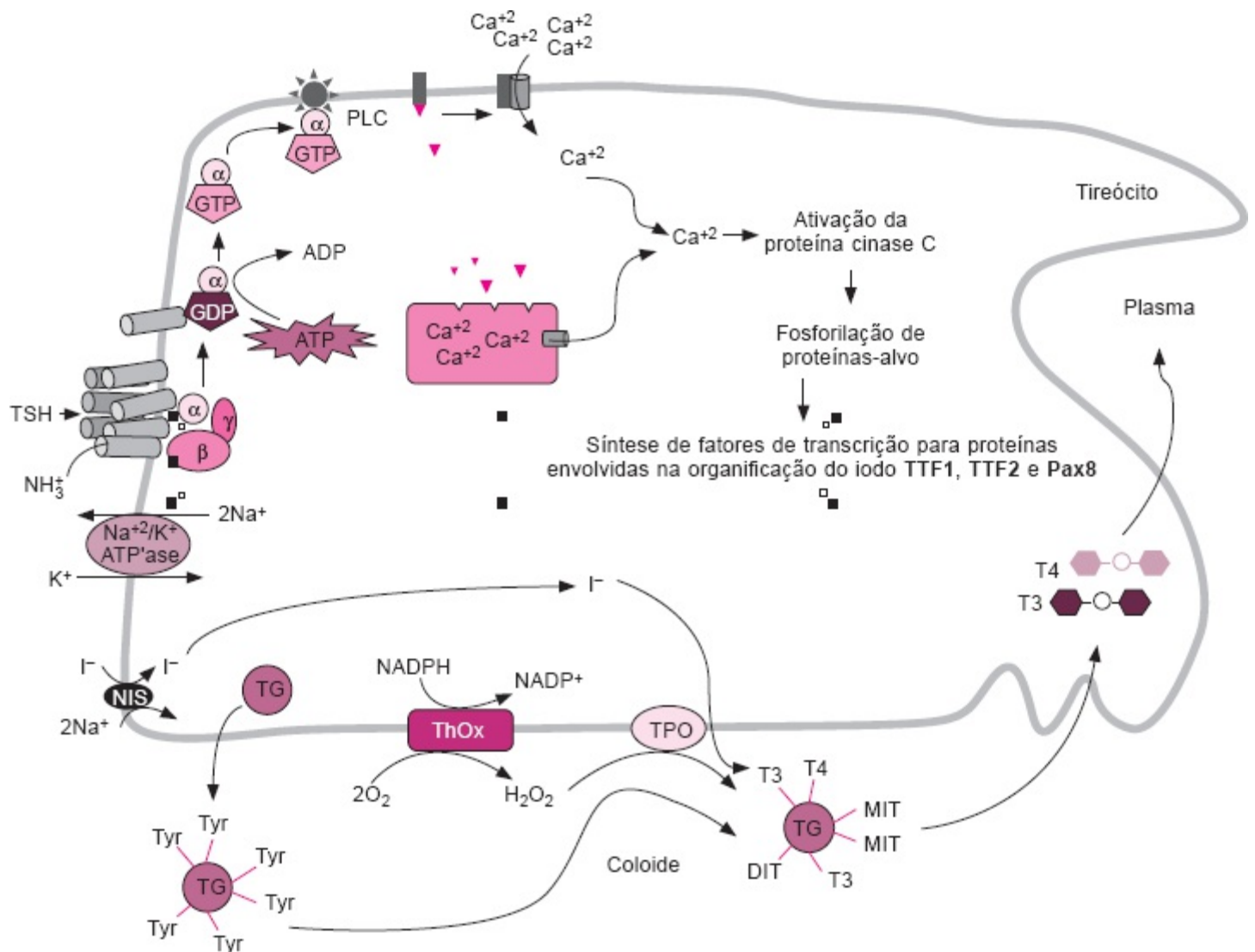
A TPO é um ponto extremamente importante da síntese de hormônios tireoidianos<sup>29,38,39</sup>. A inibição de suas funções por meio de propitiouracil conduz à taxa zero de síntese de hormônios tireoidianos. É por essa razão que essa substância é utilizada em tratamentos farmacológicos em portadores de hipertireoidismo.

Após a organificação, a peroxidase medeia a reação de acoplamento, que consiste na união de duas moléculas de MIT para formar T4 ou uma molécula de MIT unida a uma DIT para dar origem a T3 (Figura 5.22). A reação de acoplamento ocorre com as moléculas de MIT e DIT ainda ligadas à TG no lúmen do folículo<sup>29,38,39</sup>. A reação de formação de T4 é mais veloz que a de T3, e por essa razão formam-se cerca de 10 vezes mais T4 que T3. T3 e T4 sintetizadas permanecem conectadas à TG até que o folículo sofra estímulo por parte do TSH para que sejam secretadas. Sob estímulo do TSH, as células foliculares emitem prolongamentos para o lúmen do coloide no

sentido de engolfar o conteúdo coloidal, ou seja, realizar endocitose do coloide. Uma vez no citosol da célula folicular, a TG é transportada em direção à membrana basal por meio de microtúbulos. Vesículas lisossomais fundem-se à vesícula de endocitose com o conteúdo coloidal, formando um vacúolo em que as proteases lisossomais hidrolisam as ligações peptídicas da TG (desfazendo, portanto, o coloide), liberando T3 e T4, que estavam conectadas à TG. Os resíduos de MIT e DIT presos à TG que não formaram hormônios são desiodados por uma enzima desiodase e reciclados juntamente com o iodo. Essa enzima é bastante relevante no processo de reciclagem do  $I^-$ , que pode provocar condições fisiopatológicas tireoidianas semelhantes à carência dietética de iodo<sup>29,38,39</sup>.



**Figura 5.20** Estrutura da oxidase tireoidiana (ThOx), conforme deduzida por meio da análise da sequência de aminoácidos. FAD = dinucleotídeo de flavina e adenina; NADPH = fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido. Adaptada de Vaisman *et al.*<sup>13</sup>.



**Figura 5.21** Resumo dos eventos desencadeados no tireócito a partir do acoplamento do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ao seu receptor de membrana<sup>40</sup>. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; DIT = di-iodotirosina; GTP = trifosfato de guanosina; GDP = difosfato de guanosina; MIT = monoiodotirosina; NADP = fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina; NADPH = fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido; NIS = simportador de sódio e iodeto; PLC = fosfolipase C; T3 = tri-iodotironina; T4 = tiroxina; TG = tireoglobulina; ThOx = oxidase tireoidiana; Tyr = tirosina; TPO = peroxidase tireóidea.

### **Liberação de hormônios tireoidianos do coloide para o plasma**

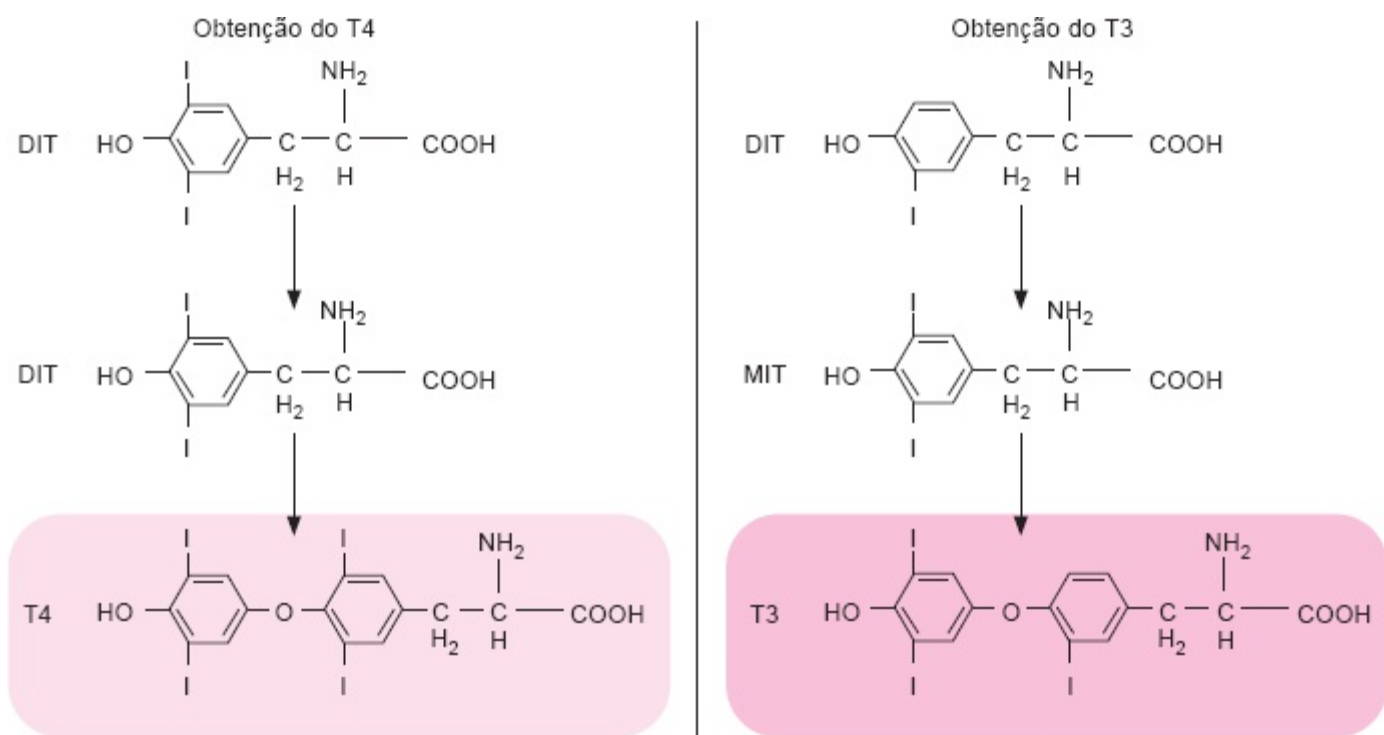
A proteólise da TG libera T4 e T3, que são secretadas para o sangue pela membrana basal celular. A produção normal diária de T4 oscila entre 70 e 90 mg, e a de T3, entre 15 e 30 mg. Quando a TG é hidrolisada, também são liberados MIT e DIT que, geralmente, não são secretadas, sendo desalogenadas intracelularmente, e o iodeto liberado é reincorporado à molécula de TG (Figura 5.23)<sup>3</sup>.

### **Transporte dos hormônios tireoidianos no plasma**

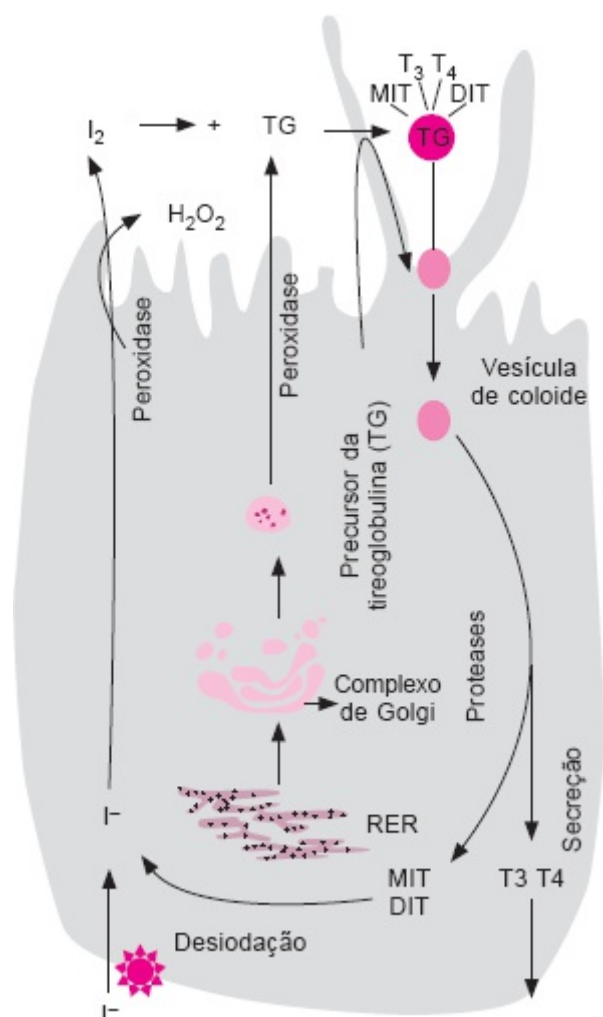
Os hormônios tireoidianos circulam na corrente sanguínea ligados a proteínas ou em sua forma livre. A proteína plasmática transportadora de hormônios tireoidianos é denominada TBG. Além da TBG, a albumina sérica também pode transportar uma quantidade discreta de T4. Outra proteína também envolvida no transporte de hormônios tireoidianos, mas não tão relevante nesse processo quanto a TBG e a albumina sérica, é a pré-albumina transportadora de tiroxina ou



transtiretina. Ela é capaz de transportar cerca de 15% dos hormônios tireoidianos (Figura 5.24)<sup>38,39</sup>.



**Figura 5.22** Síntese dos hormônios tireoidianos tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) a partir de resíduos de tirosina iodados. Note que a união de duas di-iodotirosinas (DIT) forma a T4, ao passo que a união de uma DIT e uma monoiodotirosina (MIT) dá origem a T3<sup>40</sup>.



**Figura 5.23** Mecanismo de sequestro do coloide por parte da célula folicular tireoidiana para liberação de tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) no plasma<sup>41</sup>. DIT = di-iodotirosina; MIT = monoiodotirosina; RER = retículo endoplasmático rugoso; TG = tireoglobulina.

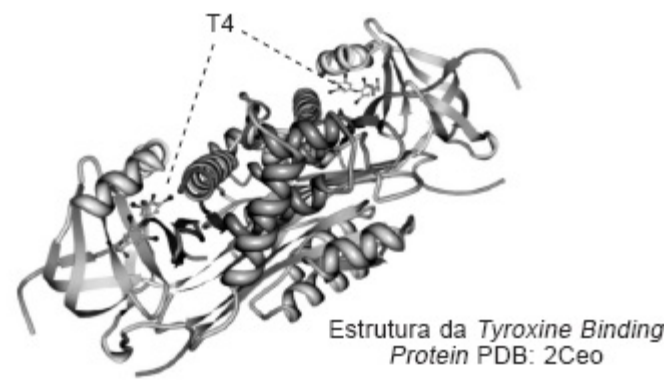
A função da TBG é compor um reservatório de hormônios tireoidianos circulantes que podem ser liberados quando necessário, uma vez que somente o *pool* de hormônios tireoidianos livres é biologicamente ativo. É sintetizada no fígado e, desse modo, qualquer hepatopatia pode alterar o suprimento de TBG para o plasma, como ocorre, por exemplo, na insuficiência hepática. Nessa condição, ocorre aumento nos níveis plasmáticos de hormônios tireoidianos livres, uma vez que a TBG não está presente para ligar-se a eles promovendo assim um “efeito tamponante”. O resultado é uma drástica inibição da tireoide por meio de uma alça de *feedback* negativo<sup>38,39</sup>.

O efeito inverso pode ser observado na gestação, quando os níveis elevados de estrogênio reduzem o catabolismo de TBG por parte do fígado. Níveis elevados de TBG no plasma possibilitam que uma quantidade maior de hormônios tireoidianos livres se ligue a essa proteína, conduzindo consequentemente a uma queda nos níveis de T3 e T4 livres, o que desencadeia uma resposta de aumento da síntese tireoidiana de mais hormônios (*feedback* positivo). Esse efeito normaliza os níveis de hormônios tireoidianos biologicamente ativos na gravidez, mantendo taxas fisiologicamente adequadas da fração livre<sup>38,39</sup>.

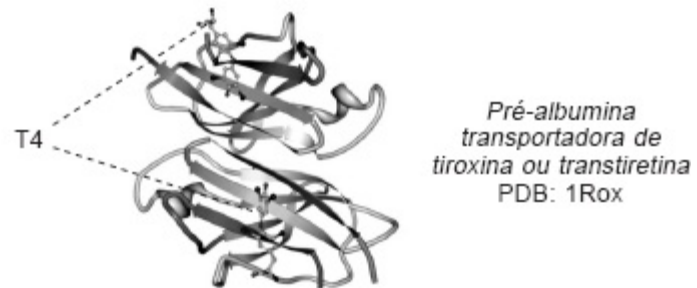
## ■ Regulação da glândula tireoide

A glândula tireoide é controlada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário. O hipotálamo libera o TRH, que atua nas células tireotróficas da adeno-hipófise desencadeando a síntese e a secreção de TSH, que, por sua vez, age na tireoide estimulando a secreção de T3 e T4 (Figura 5.25). A secreção de TSH é regulada pelo TRH e também pelos níveis plasmáticos de T3 e T4, por meio de dois *feedbacks* negativos. Os hormônios tireoidianos reduzem a secreção adeno-hipofisária de TSH por promoverem redução na população de receptores de TRH nas células tireotróficas, levando a uma menor sensibilização da tireoide ao TRH hipotalâmico. Em suma, os efeitos do TSH são: aumento da proteólise da TG com o propósito de aumentar a liberação de hormônios tireoidianos no plasma; aumento do sequestro de iodo em decorrência do aumento da atividade da bomba de iodo; aumento da iodação da tirosina; e estimulação dos tireócitos, que adquirem um aspecto colunar no folículo<sup>27</sup>.

TBG (globulina ligadora de tiroxina) – Transporta 75% dos hormônios tireoidianos plasmáticos (T4 e T3). Possui elevada afinidade pela tiroxina (T4); liga-se a tri-iodotironina (T3) com menor afinidade. Essa proteína aumenta com a administração de estrogênio, de clofibrato e de tamoxifeno, na gravidez, em presença de enfermidade grave.



TBPA – Pré-albumina transportadora de tiroxina ou transtiretina. Transporta cerca de 15% dos hormônios tireoidianos. Praticamente só se liga à tiroxina (T4), mas sem elevada afinidade. Apenas 20% do T4 se fixa à TBPA.



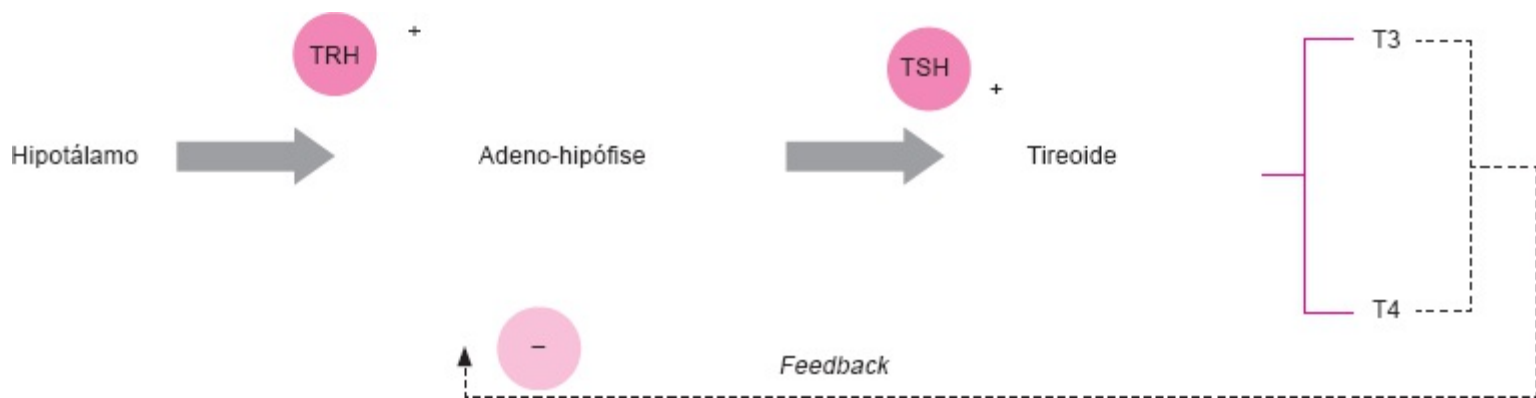
Albumina sérica – Apresenta menor afinidade a hormônios tireoidianos que as proteínas anteriores.



**Figura 5.24** Proteínas carreadoras de hormônios tireoidianos no plasma. Somente o hormônio livre, não ligado, é metabolicamente ativo e somente sua fração livre atua na adeno-hipófise desencadeando respostas de *feedback*.

## ■ Efeitos fisiológicos dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos chegam ao citosol das células-alvo por meio de transportadores dependentes de ATP. Nas células-alvo, a maior parte da T4 é convertida em T3 por uma enzima desidrase. Já no meio intracelular, T3 ou T4 liga-se a seu receptor (uma proteína com peso molecular de 50.000) situado no citosol ou no núcleo celular (Figura 5.26). O complexo hormônio-receptor interage com o DNA estimulando ou inibindo a transcrição de genes e gerando a resposta celular. Os hormônios tireoidianos apresentam grande repercussão em muitos tecidos, órgãos e vias metabólicas<sup>27</sup>.



**Figura 5.25** Mecanismo de regulação da glândula tireoide. T3 = tri-iodotironina; T4 = tiroxina; TRH = hormônio liberador de tireotrofina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

## ■ Ações dos hormônios tireoidianos na taxa metabólica

O efeito mais conhecido decorrente da ação dos hormônios tireoidianos é o aumento da taxa de metabolismo basal em proporções que podem alcançar de 60 a 100%. De fato, observou-se que a administração de hormônios tireoidianos em modelo animal promove o aumento da quantidade e da população de mitocôndrias na maioria das células do organismo. Os hormônios tireoidianos não aumentam a geração de ATP mitocondrial, contudo há evidências de que são capazes de estimular a síntese de desacopladores da cadeia respiratória. Desacopladores são proteínas capazes de bloquear o fluxo de elétrons na cadeia respiratória, diminuindo a eficiência na síntese mitocondrial de ATP, e a energia que seria direcionada para a síntese de ATP é dissipada na forma de calor. Os desacopladores causam a queda da relação difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*)/ATP, o que leva à ativação da cadeia respiratória e à síntese de ATP no sentido de restaurar a relação. A síntese de ATP é outro fator gerador de calor<sup>22</sup>.

## ■ Ações dos hormônios tireoidianos no sistema cardiorrespiratório

A maior população mitocondrial associada ao aumento na síntese de ATP requer mais oxigênio para oxidar a glicose na matriz mitocondrial. Com maior quantidade de ATP sendo gerada, a taxa de CO<sub>2</sub> aumenta, o que leva à estimulação do bulbo que aumenta a ventilação pulmonar. Com mais oxigênio entrando no organismo, o coração deve distribuí-lo de modo eficiente. Assim, os hormônios tireoidianos estimulam a expressão de  $\beta$ -adrenorreceptores cardíacos, tornando o coração mais sensível às catecolaminas. Concomitantemente, ocorre um deslocamento do potencial de membrana das células do nodo sinoatrial (o principal marca-passo cardíaco) para mais próximo do limiar de excitabilidade, facilitando assim a deflagração do potencial de ação. O inotropismo cardíaco também sofre aumento, sendo que, de fato, os hormônios tireoidianos promovem a síntese de miosina cardíaca paralelamente à síntese de Ca<sup>+</sup>/ATPase do retículo sarcoplasmático no cardiomiócito<sup>22</sup>.

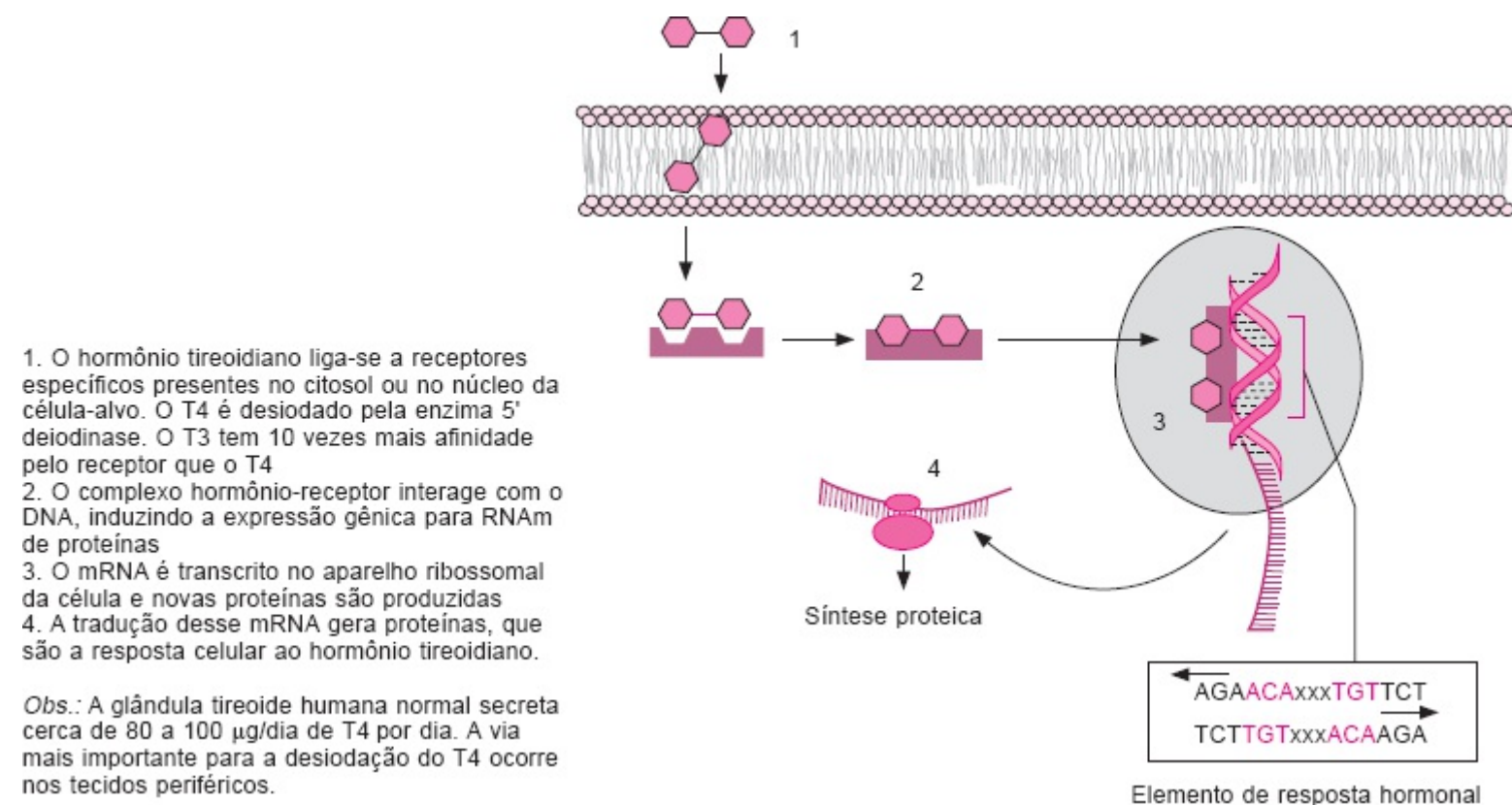
## ■ Trato gastrointestinal

Os hormônios tireoidianos estão envolvidos na ingestão alimentar, tanto que indivíduos hipertireóides apresentam apetite de boa qualidade, ao passo que os hipotireóides têm seu apetite significativamente reduzido. Os hormônios tireoidianos também são responsáveis por

estimular a secreção de sucos digestórios e a motilidade intestinal. De fato, indivíduos hipertireóides estão frequentemente sujeitos a diarreias; já nos hipotireóides observa-se constipação intestinal<sup>14</sup>.

## ■ Efeitos dos hormônios tireoidianos no metabolismo lipídico

Os hormônios tireoidianos, particularmente a T3, são extremamente eficientes em promover a lipólise no tecido adiposo, provavelmente em razão do aumento intracelular de cAMP, decorrente da inibição da enzima fosfodiesterase que inativa o cAMP. Esse efeito aumenta a disponibilidade de ácidos graxos livres e sua posterior oxidação. Paralelamente, ocorre aumento na quantidade de colesterol circulante, o que aumenta o risco do desenvolvimento de aterosclerose<sup>29</sup>.



**Figura 5.26** Mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos. O hormônio tireoidiano atua como um fator de transcrição genético. T4 = Tiroxina; T3 = tri-iodotironina; DNA = ácido desoxirribonucleico; mRNA = ácido ribonucleico mensageiro.

## ■ Metabolismo de carboidratos

Os hormônios tireoidianos aumentam a taxa de absorção de CHO, por parte do TGI, e a gliconeogênese hepática, lançando no plasma uma grande quantidade de CHO. Concomitantemente, ocorre aumento na secreção de insulina (possivelmente também estimulada por T3 e T4), que estimula a rápida captação da glicose pelos tecidos-alvo. A oxidação intracelular da glicose também sofre potencialização por meio da ativação da via glicolítica<sup>14,29</sup>.

## ■ Metabolismo de proteínas

No indivíduo eutireóide, tanto a síntese como a degradação de proteínas ocorrem em taxas



equivalentes, resultando em um equilíbrio nitrogenado igual a zero. Os hormônios tireoidianos aumentam o anabolismo e o catabolismo proteicos, com predomínio do segundo processo, levando a uma intensa perda de massa muscular em indivíduos hipertireóides, embora a ingestão dietética de proteínas aumente em decorrência do aumento do apetite. No hipotireoidismo, acumulam-se nos espaços extracelulares proteínas complexadas com ácido hialurônico e condritina-sulfato, que têm grande efeito osmótico positivo, causando o edema característico do hipotireóide<sup>14</sup>.

## ■ Doenças relacionadas à tireoide

Na maioria dos casos, as condições fisiopatológicas associadas à tireoide relacionam-se ao aumento ou a redução da secreção de hormônios. Com base nas ações fisiológicas desencadeadas pelo hormônio tireoidiano, fica óbvio estabelecer os efeitos do hipertireoidismo e do hipotireoidismo<sup>8</sup>.

### *Hipertireoidismo*

O termo *hipertireoidismo* designa a exacerbação das funções tireoidianas e apresenta-se como uma síndrome, ou seja, uma condição que apresenta um conjunto de sinais e sintomas. O hipertireoidismo manifesta-se por comportamento agitado, taquicardia, perda de peso acompanhada de apetite de boa qualidade, fadiga, fraqueza muscular, diarreia, intolerância ao calor, pele quente e úmida, transpiração excessiva, labilidade emocional, alterações menstruais, tremor fino das mãos, sobretudo quando o braço encontra-se em extensão, e exoftalmia nos casos mais graves<sup>8,14</sup>.

Pode ser causado por uma gama de fatores, tais como: hiperplasia difusa da tireoide (doença de Graves), representando 85% dos casos; ingestão de hormônio tireoidiano exógeno (administrado para o tratamento do hipotireoidismo), bócio multinodular hiperfuncional, adenoma hiperfuncional da tireoide e adenoma hiperfuncional da adeno-hipófise secretor de TSH<sup>8,14</sup>.

### *Doença de Graves*

A doença de Graves é também denominada tireotoxicose ou ainda bócio tóxico. É caracterizada pela presença de anticorpos imunoglobulina que se ligam aos receptores de TSH presente nos tireócitos, disparando a cascata de segundos mensageiros mediada pelo cAMP, que conduz à síntese e secreção de hormônios tireoidianos. Esses anticorpos são denominados imunoglobulina tireoestimulante (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulin*). As TSI são produzidas em função de alguma resposta autoimune em determinado período da vida do indivíduo (Figura 5.27)<sup>8,14</sup>.



**Figura 5.27** Mecanismo autoimune presente na doença de Graves. TSH = hormônio estimulante da tireoide.

### Hipotireoidismo

O hipotireoidismo pode ser decorrente de qualquer alteração estrutural ou funcional que provoque a queda na síntese ou liberação de hormônios tireoidianos, resultando em redução da taxa metabólica. O hipotireoidismo pode ser classificado em: hipotireoidismo primário (nesta condição, tanto o hipotálamo como a hipófise estão fabricando normalmente níveis adequados de TRH e TSH, respectivamente, e a tireoide não sintetiza e secreta níveis adequados de T3 e T4); hipotireoidismo secundário (neste caso, a disfunção é da hipófise, que por qualquer motivo não secreta quantidades adequadas de TSH); e hipotireoidismo terciário (o mais raro, quando comparado às duas condições anteriores. É relacionado a uma redução na secreção de TRH hipotalâmico). Contudo, a tireoidite de Hashimoto parece ser o tipo mais comum de hipotireoidismo em regiões onde as taxas de iodo são adequadas<sup>39,40</sup>. É uma condição causada por uma falha nas células T do sistema imunológico, que passam a reconhecer os antígenos da tireoide combatendo a glândula. A tireoidite de Hashimoto caracteriza-se por ineficiência da tireoide, devido à sua destruição desencadeada por mecanismos autoimunes. Ocorre com maior frequência em mulheres, sobretudo na faixa etária que compreende dos 45 aos 65 anos, mas pode também ocorrer em mulheres jovens<sup>41</sup>. Os mecanismos envolvidos na doença de Hashimoto são autoimunes e envolvem a destruição de estruturas do tireócito relacionadas à síntese de hormônios



tireoidianos, como mostrado na Figura 5.28<sup>42</sup>.

## ► Fisiologia das glândulas adrenais

### ■ Introdução

As glândulas adrenais situam-se acima de cada rim, apresentam a forma aproximada de uma pirâmide e pesam cerca de 4 g. São extensamente irrigadas de sangue e funcionalmente são duas entidades distintas, sendo compostas de uma porção cortical que compõe cerca de 80 a 90% de toda a glândula e uma porção medular que corresponde a 10 a 20% dela. A glândula é recoberta por uma cápsula de tecido conjuntivo denso que se projeta para o interior da massa glandular na forma de delgados septos. O estroma glandular é formado por uma rica rede de fibras reticulares cuja função é dar sustentação às células secretoras. O córtex adrenal origina-se a partir do celoma epitelial, sendo, portanto, mesodérmico; a medula adrenal tem origem em células da crista neural. Estão estreitamente relacionadas à manutenção da vida, uma vez que regulam o equilíbrio de eletrólitos e de CHO. A porção cortical é responsável pela secreção de hormônios esteroides, que podem ser divididos em três categorias principais: mineralocorticoides, envolvidos com eletrólitos como sódio e potássio; glicocorticoides, que agem sobre o metabolismo energético com efeitos anti-inflamatórios; e androgênios, que apresentam efeitos similares aos hormônios gonadais masculinos. A região cortical está sob controle do eixo hipotalâmico-hipofisário por meio do ACTH<sup>3</sup>. A região medular das adrenais tem origem ectodérmica e é na verdade uma extensão do sistema nervoso autônomo simpático, secretando adrenalina em resposta à estimulação. Em suma, a medula potencializa o efeito do sistema nervoso autônomo simpático<sup>3,5</sup>.

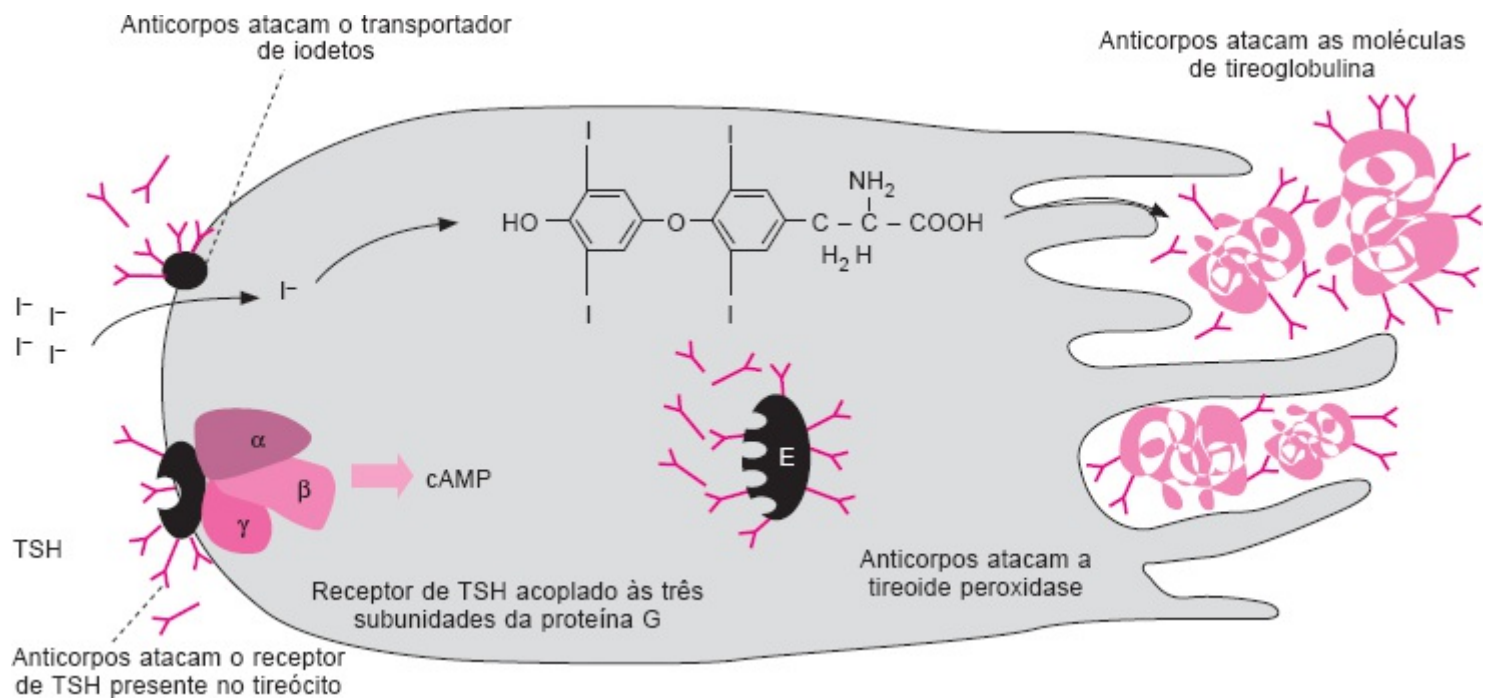
### ■ Córtex adrenal

A porção cortical da adrenal é dividida em três regiões, cada uma histologicamente distinta da outra. A zona mais externa é formada por células glomerulosas, sendo por essa razão chamada de *zona glomerulosa*. Abaixo dela encontra-se uma camada de células dispostas em feixes de cordões paralelos uns aos outros, compondo a *zona fasciculada*, a maior porção do córtex, responsável pela secreção de hormônios glicocorticoides. A camada cortical mais interna é formada por uma rede de células emaranhadas e é denominada *zona reticular*, a qual secreta hormônios androgênios (Figura 5.29). As células corticais da adrenal não armazenam seus produtos de secreção em grânulos citoplasmáticos, como ocorre em diversas células glandulares. Seus hormônios esteroides são sintetizados e imediatamente liberados na corrente sanguínea, mediante estímulos de outros hormônios (ACTH e angiotensina II). Isso ocorre em função da natureza química dos esteroides, que são moléculas de baixo peso molecular e capazes de interagir com os lipídios de membrana das células. Assim, não há necessidade da formação de grânulos citoplasmáticos para a distribuição dos hormônios esteroidais adeno-hipofisários<sup>5</sup>.

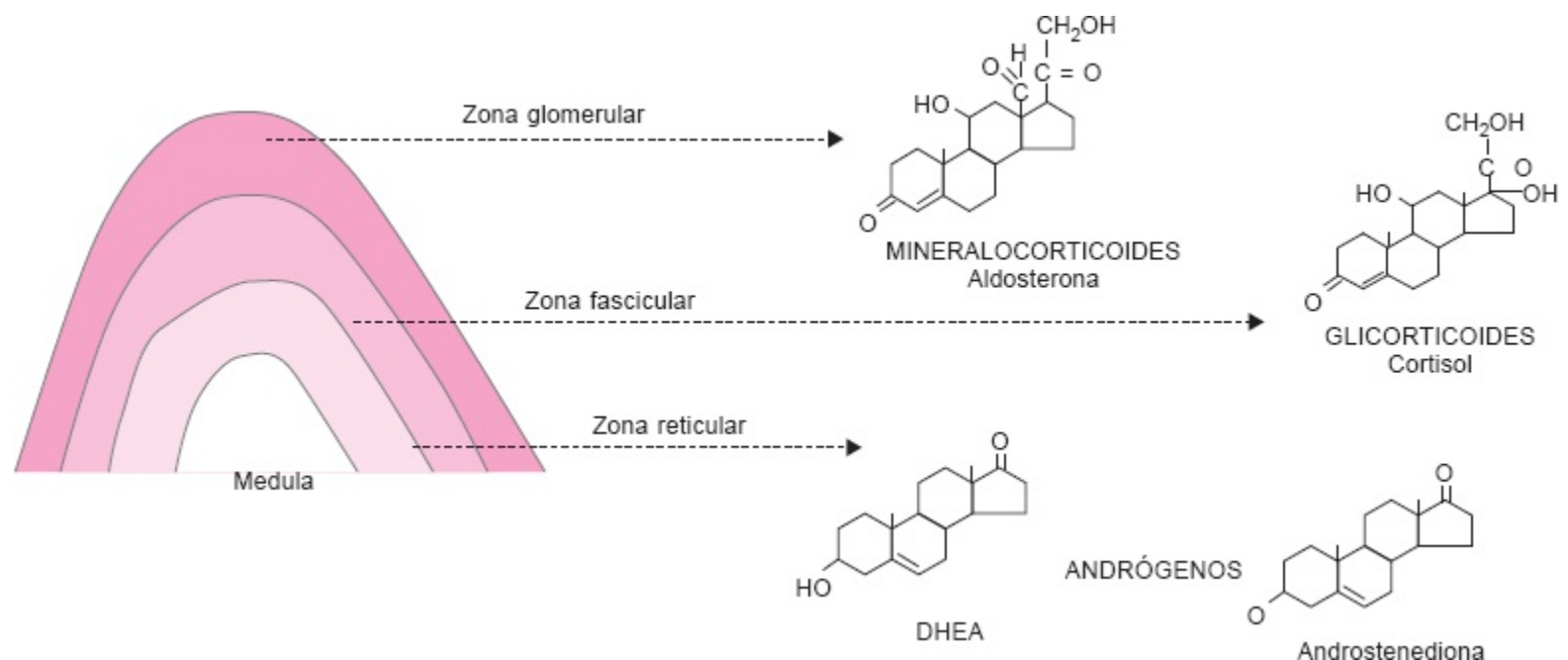
#### *Zona glomerulosa*

A zona glomerulosa situa-se imediatamente abaixo da cápsula suprarrenal, constituindo cerca de 13% da massa total do córtex. Organiza-se na forma de cordões de células parenquimatosas pequenas, cilíndricas e concêntricas. Essas células apresentam núcleo pequeno com um ou dois

núcleolos, são ricas em retículo endoplasmático liso e rugoso apresentando diversas mitocôndrias dispersas pelo citosol. O tecido glomerular ainda dispõe de desmossomos ocasionais e junções *gap* ligando células umas às outras. A zona glomerulosa é responsável pela síntese de mineralocorticoides, sendo os mais importantes a aldosterona e a desoxicorticosterona. A síntese desses esteroides é estimulada pela angiotensina II e pelo ACTH adeno-hipofisário<sup>8</sup>.



**Figura 5.28** Mecanismos autoimunes envolvidos na doença de Hashimoto, que conduzem a uma progressiva redução na secreção de hormônios tireoidianos. cAMP = monofosfato cíclico de adenosina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.



**Figura 5.29** Corte da glândula adrenal mostrando suas porções funcionais e os hormônios por ela secretados. DHEA = desidroepiandrosterona.

### Zona fasciculada

A zona fasciculada é a camada de células intermediária do córtex adrenal, compondo 80% da

massa total da adrenal. Na zona fasciculada, as células organizam-se na forma de cordões de uma ou duas células de espessura entremeados de capilares e dispostos perpendicularmente à superfície da glândula. Suas células são poliédricas, contendo grande número de inclusões lipídicas no citoplasma, que aparecem como vacúolos durante preparações histológicas e, por essa razão, são às vezes denominadas de espongíócitos. As mitocôndrias das células da zona fasciculada são esféricas, com abundante retículo endoplasmático liso, pouco retículo endoplasmático rugoso e diversos grânulos de lipofuscina. A zona fasciculada sintetiza e secreta cortisol e corticosterona sob estímulo do ACTH adeno-hipofisário<sup>8,9</sup>.

### **Zona reticulada**

Constitui a camada mais profunda do córtex adrenal, cerca de 7 a 10% do volume da glândula. A camada reticular é organizada na forma de cordões anastomosados e apresenta células menores que as das outras duas camadas. Grânulos de lipofuscina também estão presentes nessas células e são grandes e bastante numerosos<sup>8,9</sup>.

A presença de células com formas irregulares e núcleos picnóticos indica que essa região apresenta alto índice de degeneração celular. As células da zona reticulada sintetizam e secretam andrógenos, sobretudo desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona sob estímulo do ACTH, sendo que algumas células podem sintetizar pequenas quantidades de glicocorticoides<sup>8,9</sup>.

## **■ Hormônios adrenocorticais**

Todos os hormônios corticais adrenais têm a molécula do colesterol oriundo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*) como precursores. Glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios são sintetizados no interior das células corticais em passos bioquímicos que ocorrem no interior das mitocôndrias e no retículo endoplasmático rugoso por sistemas enzimáticos específicos que promovem modificações na molécula do colesterol (Figura 5.30). Por exemplo, a zona reticular é capaz de sintetizar esteroides androgênicos, uma vez que dispõe da enzima 17,20 liase, ao passo que a zona glomerular produz aldosterona graças à aldosterona sintase<sup>9,11</sup>.

Já a enzima colesterol desmolase está presente em todas as camadas corticais das adrenais, com a função de converter colesterol em pregnolona, precursor comum para os androgênios, mineralocorticoides e glicocorticoides. A colesterol desmolase é uma etapa limitante da via de síntese de hormônios esteroidais e é controlada pelo ACTH. Os glicocorticoides são representados pelo cortisol, que apresenta um grupamento cetônico no carbono 3 (C3) e hidroxilas em C11 e C21. Já os mineralocorticoides têm a aldosterona como seu grande representante, com estrutura apresentando um oxigênio em dupla ligação em C18. Os androgênios têm a DHEA e androstenediona como seus principais representantes; apresentam um oxigênio em ligação dupla em C17 e não apresentam cadeia lateral C20 e C21 presente nos mineralocorticoides e glicocorticoides<sup>7,11</sup>.

### **Regulação da secreção de esteroides adrenocorticais**

Os hormônios adrenocorticais têm sua síntese e secreção estimuladas pelo ACTH adeno-hipofisário, que por sua vez é controlado por um fator de liberação hipotalâmico, o fator de liberação de corticotrofina (CRF, *corticotropin-releasing factor*). O CRF é um peptídeo sintetizado no núcleo paraventricular do hipotálamo, composto de 41 resíduos de aminoácidos. O

CRF age sobre a adeno-hipófise, que sintetiza e secreta o ACTH, um grande peptídio de 39 resíduos de aminoácidos, com efeito biológico decorrente de um peptídio menor de 24 resíduos de aminoácidos, que é produto da digestão do ACTH<sup>14</sup>.



**Figura 5.30** Síntese de hormônios adrenocorticais e as principais enzimas envolvidas no processo. DHEA = desidroepiandrosterona.

O ACTH age nas células corticais da adrenal ligando-se a seus receptores específicos, disparando assim a cascata de segundos mensageiros mediada pelo cAMP que ativa a proteína cinase A, que, por meio da fosforilação de diversas outras proteínas intracelulares, leva à formação de pregnolona. Uma vez formada a pregnolona, as etapas subsequentes da síntese de esteroides adrenocorticais não necessitam do estímulo do ACTH. Para a síntese e a secreção de aldosterona, além do ACTH, a angiotensina II, um octapeptídeo cuja produção é regulada pelas células justaglomerulares renais, também é relevante. A angiotensina II é produzida em resposta à redução da pressão arterial e aumenta a secreção de aldosterona, ligando-se a receptores específicos nas células da zona glomerulosa das adrenais, utilizando  $IP_3$  como segundo mensageiro<sup>4</sup>.

### **Efeitos fisiológicos mediados pelo cortisol**

Os glicocorticoides (em particular o cortisol no homem) exercem seus efeitos nas células-alvo por meio da transcrição de genes, uma vez que o caráter lipossolúvel do hormônio possibilita a ele atravessar as membranas das células-alvo e interagir com receptores situados no núcleo da célula ou no citosol. O complexo hormônio-receptor rege o padrão de resposta celular característico de cada tecido em particular como explicado a seguir<sup>27</sup>.

### **Desenvolvimento fetal**

Durante o desenvolvimento embrionário, níveis adequados de cortisol são essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso central, da retina, da pele e dos trato gastrintestinal e respiratório (ação permissiva, ou seja, a presença do cortisol é necessária para que os efeitos de outros hormônios possam ocorrer plenamente). Nas últimas semanas de desenvolvimento, o cortisol é importante para a síntese de surfactante pelo epitélio pulmonar<sup>29</sup>.

### **Pressão arterial**

O cortisol exerce ação permissiva no fenômeno de vasoconstrição por sensibilizar receptores adrenérgicos arteriais do tipo  $\alpha_1$ , tornando-os mais sensíveis às catecolaminas. Assim, o cortisol atua como um coadjuvante importante da regulação da pressão arterial. De fato, em condições de hipercortisolismo, verifica-se hipertensão, ao passo que no hipocortisolismo (doença de Addison se observa hipotensão<sup>29</sup>.

### **Função renal**

O cortisol promove aumento da taxa de filtração glomerular por causar vasodilatação das arteríolas aferentes, aumentando, portanto, o fluxo de sangue para os rins. Sua presença é importante para a eliminação rápida de uma carga hídrica. No hipocortisolismo, ocorre o aumento da síntese de ADH e também da sua ação sobre os túbulos renais, reduzindo assim a capacidade de excretar em tempos curtos grandes volumes de urina com baixa concentração, reduzindo consideravelmente o *clearance* renal<sup>10</sup>.

### **Resposta imunoinflamatória**

O cortisol estimula a síntese de lipocortina, uma fosfoproteína cuja função é inibir a atividade da

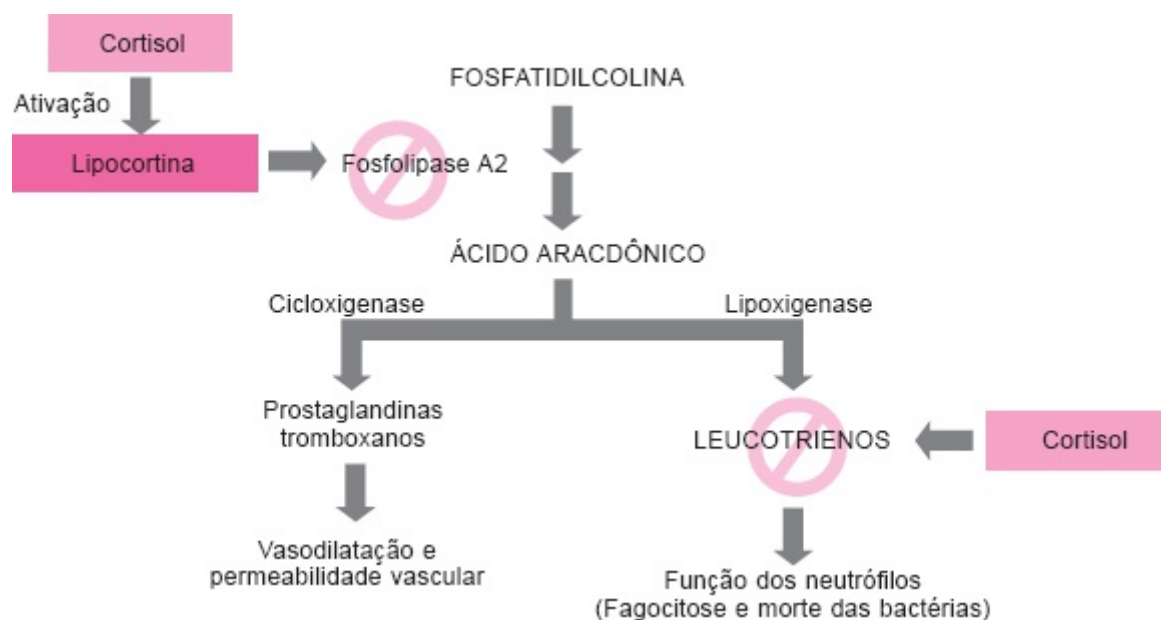


enzima fosfolipase A2. Essa enzima libera o ácido araquidônico, que é precursor imediato de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Os efeitos decorrentes da ação da lipocortina são: redução da vasodilatação e redução da permeabilidade microvascular (Figura 5.31)<sup>10</sup>.

Os glicocorticoides também estabilizam os lisossomos das células envolvidas no processo inflamatório, de modo que a liberação local de enzimas proteolíticas e hialuronidases que contribuem para o edema tissular é restringida. Processos como diferenciação e proliferação dos mastócitos inflamatórios locais (mas não a liberação de histamina) são inibidos pelo cortisol, assim como a marginação de leucócitos circulantes para o local da inflamação. Contudo, observa-se o aumento do número de leucócitos circulantes na presença do cortisol, uma vez que o cortisol estimula a síntese dessas células por parte da medula óssea. No entanto, embora seu número esteja aumentado, sua atividade está significativamente reduzida<sup>5,7</sup>.

### Inibição da formação óssea

O cortisol tem o efeito de diminuir a massa óssea por reduzir a formação de colágeno do tipo I, um dos principais componentes orgânicos do osso. Além disso, ocorre a redução da osteogênese paralela à redução da absorção de cálcio por parte do TGF<sup>7</sup>.



**Figura 5.31** Cadeia de efeitos do cortisol sobre a função imunoinflamatória.

### Efeitos fisiológicos mediados pela aldosterona e pela regulação da secreção

A aldosterona é o principal mineralocorticoide sintetizado pelas glândulas adrenais, já que exerce 90% da atividade mineralocorticoide e sua função é atuar na manutenção da volemia por meio da retenção de sódio no organismo. Cerca de 50% da aldosterona circula no organismo em sua forma livre e o restante está ligado a uma proteína transportadora específica: a transcortina, ou à albumina<sup>3,11</sup>.

A aldosterona aumenta a retenção de sódio pelas células principais dos ductos coletores nos néfrons e paralelamente aumenta a excreção de potássio, instalando-se, portanto, uma hipernatremia que altera a osmolaridade plasmática, ativando assim a secreção de ADH que atua nos rins retendo água, colaborando desse modo para o aumento da volemia. O potente efeito da aldosterona em aumentar a volemia é um dos mecanismos utilizados pelo organismo no controle

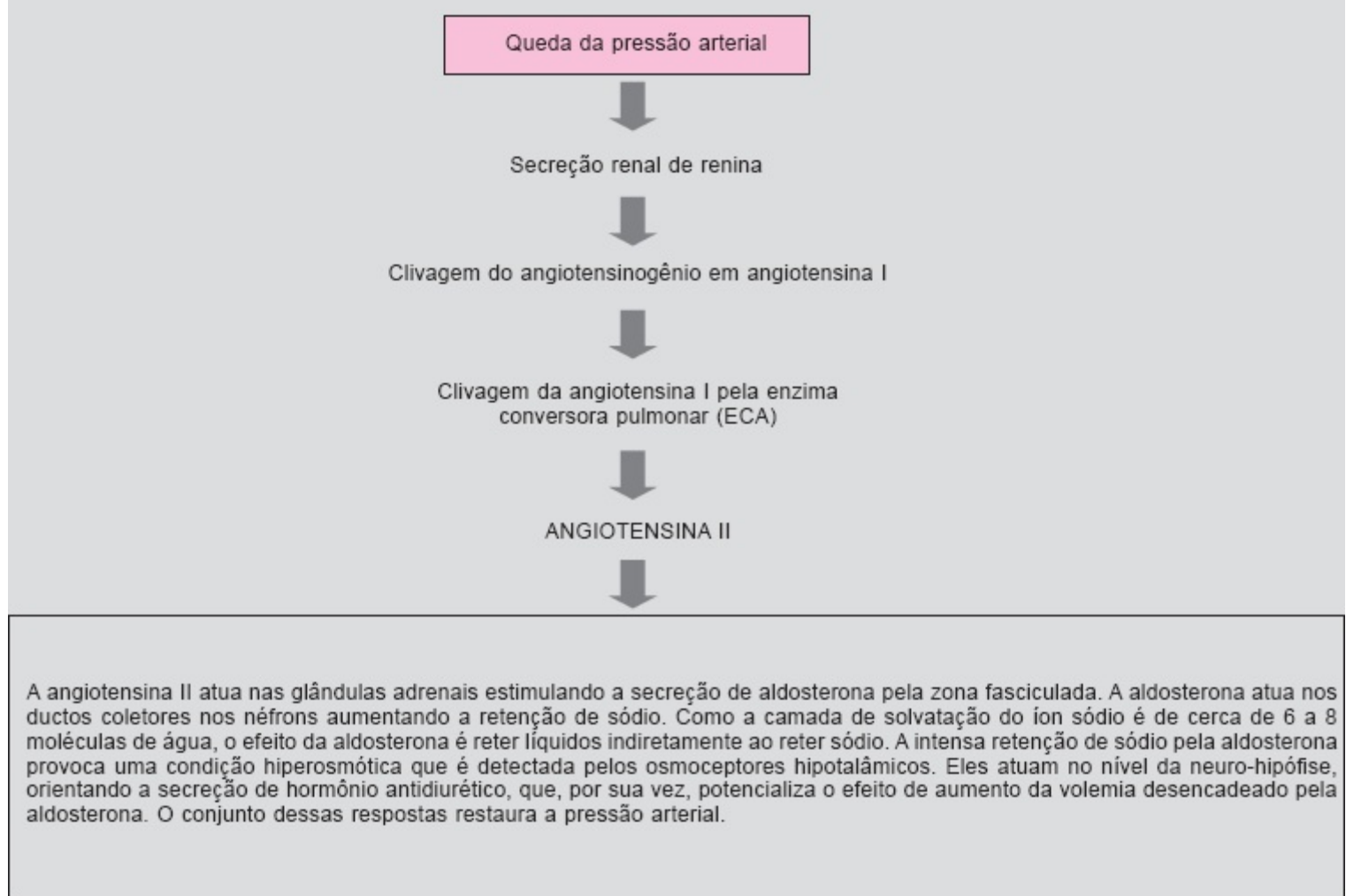


da pressão arterial<sup>11</sup>.

Quando a pressão arterial cai a valores fisiologicamente incompatíveis, os rins disparam o mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, cujo propósito é restaurar a pressão arterial pelo aumento da volemia (Figura 5.32). Os efeitos de retenção de sódio são percebidos também nas glândulas sudoríparas e salivares, estruturas que, assim como os rins, também manipulam íons, ainda que em menor grau que os rins. A aldosterona atua nos ductos excretores dessas duas glândulas promovendo a absorção do sódio em troca da excreção de potássio e bicarbonato. A ação da aldosterona nas glândulas sudoríparas e salivares é importante na conservação de sódio em ambientes quentes e em condições de perdas excessivas de sódio via saliva. Finalmente, o efeito da aldosterona também é verificado no intestino grosso, particularmente no cólon, impedindo a excreção de sódio nas fezes. A importância desse efeito colônico da aldosterona é observada em condições em que há deficiência ou ausência de aldosterona. Nesse caso, a absorção de sódio torna-se prejudicada, provocando incapacidade de reter cloreto e demais ânions e, conseqüentemente, água. O efeito final é uma diarreia decorrente de cloreto de sódio e água não absorvidos pela mucosa colônica<sup>3</sup>.

Quando ocorre queda dos níveis plasmáticos de aldosterona, são verificadas perdas de grandes quantidades de sódio urinário, resultando em grave choque circulatório que, sem tratamento adequado, conduz ao óbito em poucos dias. Em contrapartida, o excesso de aldosterona pode repercutir em níveis aumentados de pressão arterial e hipocalemia, já que a aldosterona provoca perda de potássio urinário, além de induzir deslocamento do potássio do LEC para o citosol da maioria das células do organismo<sup>8,14</sup>.

Quando os níveis de potássio plasmático caem para abaixo dos níveis fisiologicamente adequados (4,5 mEq/l), observa-se intensa fraqueza muscular decorrente de alterações na excitabilidade das fibras nervosas e membranas musculares envolvidas no disparo de potenciais de ação. Em condições em que há deficiência de aldosterona, as concentrações de potássio aumentam acima do normal, instalando-se uma hipercalemia com efeitos depressores sobre a função cardíaca, refletindo-se em inotropismo negativo e bradicardia e tornando-se clinicamente importante o acompanhamento, já que o automatismo cardíaco depende de uma concentração adequada de íons sódio, potássio e cálcio. Essa discussão mostra que os mecanismos de controle da secreção de aldosterona estão intimamente relacionados aos níveis plasmáticos de eletrólitos e ao controle da pressão arterial a longo prazo, de modo que é difícil considerar a secreção desse hormônio divorciada destes fatores. Entretanto, podemos citar a concentração de íons potássio no plasma e o sistema renina-angiotensina como os agentes mais potentes para induzir a secreção de aldosterona<sup>8,14</sup>.



**Figura 5.32** Cadeia de efeitos desencadeada pela queda da pressão arterial, que conduz à secreção de aldosterona, e o mecanismo pelo qual esse hormônio atua no controle da pressão arterial a longo prazo.

### **Mecanismo de ação da aldosterona**

A aldosterona é um esteroide, e por essa razão apresenta rápida difusão para o interior das células tubulares renais. No citosol, a aldosterona interage com uma proteína receptora específica; o complexo hormônio-receptor migra para o núcleo, no qual interage com a dupla hélice de DNA, estimulando a formação de mRNA, que, quando traduzido, criará proteínas envolvidas no transporte de sódio e potássio pelas células. Uma das proteínas que tem sua produção aumentada na presença da aldosterona é a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, que atua como elemento principal da bomba de troca de sódio e potássio nas membranas basolaterais das células tubulares renais. Em razão dessa cadeia de eventos que envolvem a síntese celular, a aldosterona demora várias horas para exercer seu efeito máximo de retenção de sódio<sup>14</sup>.

### **Fisiopatologia do córtex da adrenal**

Os distúrbios do córtex da adrenal estão fundamentalmente ligados a excessos ou reduções na secreção de hormônios corticais. Na síndrome de Cushing, observa-se excesso crônico dos níveis de glicocorticoides, que pode ser decorrente do excesso de ACTH, por exemplo. Já na doença de Addison, ocorre essencialmente o contrário, ou seja, redução na síntese e na secreção de hormônios adrenocorticais, causando níveis abaixo dos limites fisiologicamente adequados de cortisol, aldosterona e androgênios. A doença de Addison é resultante de uma resposta autoimune na qual há destruição de todo o córtex adrenal<sup>8,14</sup>.

## Síndrome de Cushing e doença de Cushing

São condições caracterizadas por níveis elevados de cortisol no sangue. Contudo, a causa do cortisol elevado na doença de Cushing se refere especificamente a um tumor na *glândula hipófise* que, por lançar grandes quantidades de ACTH, estimula uma secreção excessiva de cortisol por parte do córtex adrenal. Já na síndrome de Cushing, está presente uma hiperplasia primária do córtex adrenal, fazendo os níveis de cortisol permanecerem elevados enquanto os níveis de ACTH estão baixos em função do *feedback* negativo adeno-hipofisário provocado pelo próprio cortisol. Todavia, todas as manifestações em ambas as condições fisiopatológicas são iguais e incluem hiperglicemia, catabolismo muscular, fâcies em lua cheia, corcova de búfalo (acúmulo de tecido adiposo na região da coluna cervical), estrias, osteoporose, hipertensão arterial, entre outras<sup>8,9</sup>.

## Doença de Addison

A doença de Addison é decorrente da incapacidade do córtex adrenal de produzir seus hormônios; em 80% dos casos, a causa é autoimune. Na doença de Addison observam-se hipoglicemia, anorexia, náuseas, vômitos, hipotensão, hipercalemia, redução dos pelos pubianos e axilares em mulheres e hiperpigmentação. O não tratamento adequado em casos de destruição total do córtex adrenal leva à morte em poucos dias<sup>10,42</sup>.

## Síndrome de Conn

Em geral, decorre de pequenos tumores da zona glomerulosa secretora de grandes quantidades de aldosterona. Os efeitos do excesso de aldosterona são: hipertensão arterial, alcalose metabólica e hipocalemia (que pode ocasionar períodos de paralisia muscular). O tratamento do aldosteronismo primário (ou doença de Conn) consiste na remoção cirúrgica do tumor<sup>5,42</sup>.

## ► Fisiologia da medula das glândulas adrenais

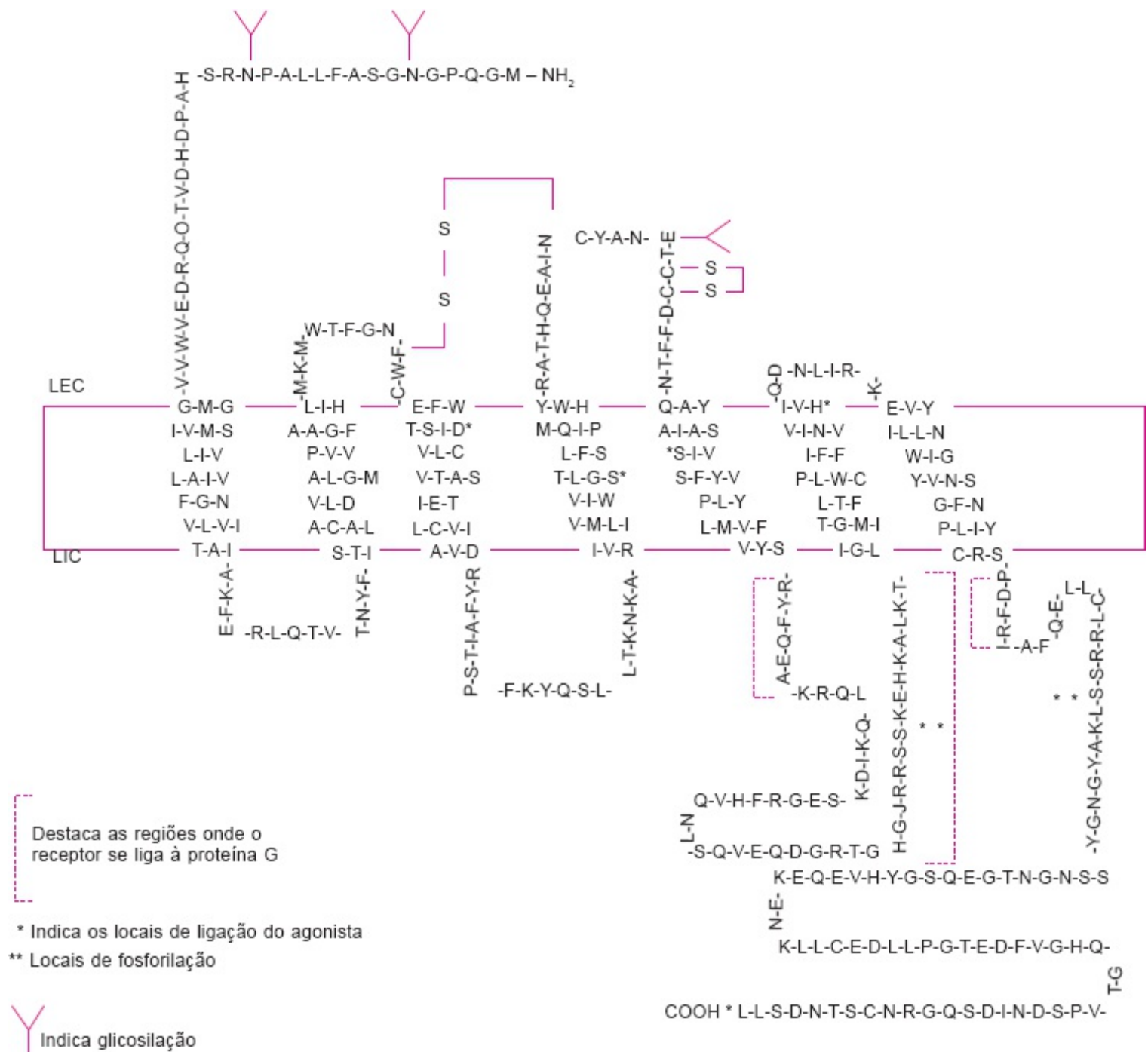
### ■ Introdução

A medula das glândulas adrenais pode ser considerada uma extensão do sistema nervoso simpático. São fisiologicamente distintas do córtex e suas células são denominadas *células cromafins* em razão de sua afinidade por sais de cromo. Seus produtos de secreção são as catecolaminas adrenalina e noradrenalina (com predominância de adrenalina [80%]), que são também liberadas pelas terminações nervosas do sistema nervoso autônomo simpático. Assim sendo, a medula adrenal é um gânglio simpático modificado, abrigando células pós-ganglionares sem dendritos e axônios. A medula da adrenal responde a estímulos que ativam o sistema nervoso simpático, e, por essa razão, a união entre esses dois sistemas é designada sistema simpatomedular. A região cortical das adrenais também responde a estímulos simpáticos por meio da secreção de corticosteroides que interagem com a medula por um sistema de irrigação sanguínea do tipo portal, de modo que as células cromafins são expostas a corticosteroides em diversas condições, sobretudo o estresse<sup>3,5</sup>. Os passos que envolvem a síntese de adrenalina e noradrenalina são mostrados e discutidos no início deste capítulo.

### ■ Liberação de catecolaminas por parte da medula das adrenais

As catecolaminas estão presentes nas células cromafins na forma de grânulos citoplasmáticos, complexadas a moléculas de ATP e em associação com um tipo específico de proteína denominado *cromagranina*, formando um complexo não difusível. A liberação de noradrenalina e de adrenalina por parte das células cromafins ocorre quando fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares interagem com a medula da adrenal, ocorrendo extrusão para a corrente sanguínea dos grânulos que contêm catecolaminas. As catecolaminas adrenais (em sua maior parte adrenalina) potencializam a resposta iniciada pelo sistema nervoso simpático. As catecolaminas liberadas na corrente sanguínea medeiam suas respostas interagindo com receptores de membrana, os adrenorreceptores<sup>8,18</sup>.

Os adrenorreceptores fazem parte da superfamília de receptores de sete alças transmembrânicas acopladas à proteína G (Figura 5.33). São classificados em  $\alpha$ -adrenorreceptores ( $\alpha$ AR) e  $\beta$ -adrenorreceptores ( $\beta$ AR). Há dois subtipos principais de  $\alpha$ AR ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) e três subtipos de  $\beta$ AR ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ ), embora se especule a existência do receptor  $\beta_4$ . Os  $\alpha_1$ AR ativam a maquinaria da fosfolipase C, gerando assim  $IP_3$  e DAG como segundos mensageiros intracelulares, ao passo que os  $\alpha_2$ AR estão acoplados à adenilato ciclase e no meio intracelular reduzem a formação de cAMP, inibindo o canal de cálcio, de maneira que a ativação dessa subclasse de receptores promove efeitos inibitórios na célula em que está presente. Em contrapartida, todos os  $\beta$ AR aumentam a formação de cAMP intracelular. A noradrenalina exerce ação predominante sobre os  $\alpha$ AR e em graus progressivamente menores em  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , ao passo que a adrenalina atua principalmente por meio dos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , exibindo pouca ação sobre os  $\alpha$ AR<sup>18</sup>.



**Figura 5.33** Topologia do  $\beta_2$ -adrenorreceptor ( $\beta_2$ AR) com suas regiões ou domínios relevantes indicados. O  $\beta_2$ AR apresenta sete domínios transmembrânicos em  $\alpha$ -hélice com 24 resíduos hidrofóbicos cada e apresenta no segmento extracelular aminoterminal dois locais de glicosilação. As alças hidrofílicas que conectam os sete domínios hidrofílicos não são necessárias para a conexão ao ligante (adrenalina), uma vez que o acoplamento se dá no núcleo hidrofóbico do receptor. A ligação da adrenalina com o  $\beta_2$ AR inicia a cascata da proteína G, ativando a adenilciclase e com isso gerando monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) como segundo mensageiro intracelular. A substituição do aminoácido Asp113 no terceiro domínio transmembrana por Asn ou Gln resulta em um dramático efeito de redução de afinidade do receptor para com o agonista. Esse resíduo de Asp parece ser conservado em todos os receptores que se ligam a aminas biogênicas e que são modulados por mecanismo de proteína G, mas se encontra ausente nos receptores cujos ligantes não são aminas. LEC = líquido extracelular; LIC = líquido intracelular. Adaptada de Pinto *et al.*<sup>18</sup>.

### Efeitos das catecolaminas oriundas da medula adrenal

As catecolaminas liberadas pela medulas das adrenais desencadeiam nas células-alvo os mesmos

efeitos daquelas liberadas pelo ramo simpático do sistema nervoso autônomo. Contudo, a adrenalina é a catecolamina predominante liberada pela medula das adrenais em contraste com a noradrenalina predominantemente liberada pelas terminações simpáticas. A medula das adrenais é responsável ainda por uma secreção basal de catecolaminas que dá origem ao tônus simpático. Os efeitos desencadeados pelas catecolaminas, sejam oriundas da medula da adrenal ou dos ramos simpáticos, dependem do tipo de adrenorreceptores presentes nos órgãos-alvo (Quadro 5.5)<sup>8,18</sup>.

### **Metabolização das catecolaminas**

Após exercerem sua ação, as catecolaminas são inativadas pelas enzimas catecol-orto-metiltransferase (COMT) e monoamina oxidase (MAO). A MAO é uma enzima presente nas mitocôndrias, ao passo que a COMT situa-se no citoplasma. Tanto a MAO como a COMT estão presentes na grande maioria dos tecidos, mas o fígado e os rins apresentam maior concentração delas. O processo de inativação das catecolaminas inicia-se com a COMT, que promove ortometilação, e posteriormente é finalizado pela MAO, que segue desaminando a molécula de catecolamina e gerando subprodutos (ácido vanilmandélico e metoxi-hidroxifenilglicol) que são excretados na urina (Figura 5.34)<sup>9,10</sup>.

## **► Fisiologia das glândulas paratireoides e homeostasia mineral**

### **■ Introdução**

As glândulas paratireoides, comumente em número de quatro, situam-se atrás da glândula tireoide (uma em cada polo superior e inferior da tireoide). Cada glândula paratireoide mede aproximadamente 6 mm de comprimento, 3 mm de largura e 2 mm de espessura. Histologicamente, é formada por células principais e células oxífilas, sendo estas últimas ausentes em indivíduos jovens. Assim, especula-se que grande parte do PTH secretado pelas paratireoides seja oriundo das células principais e que as células oxífilas sejam células principais depletadas de PTH. O PTH, juntamente com a calcitonina (tireoidiana), está relacionado ao equilíbrio de minerais no organismo humano, um processo de extrema relevância, já que funções vitais como contração do diafragma e do coração e sinapses dependem do equilíbrio adequado de minerais<sup>12</sup>.

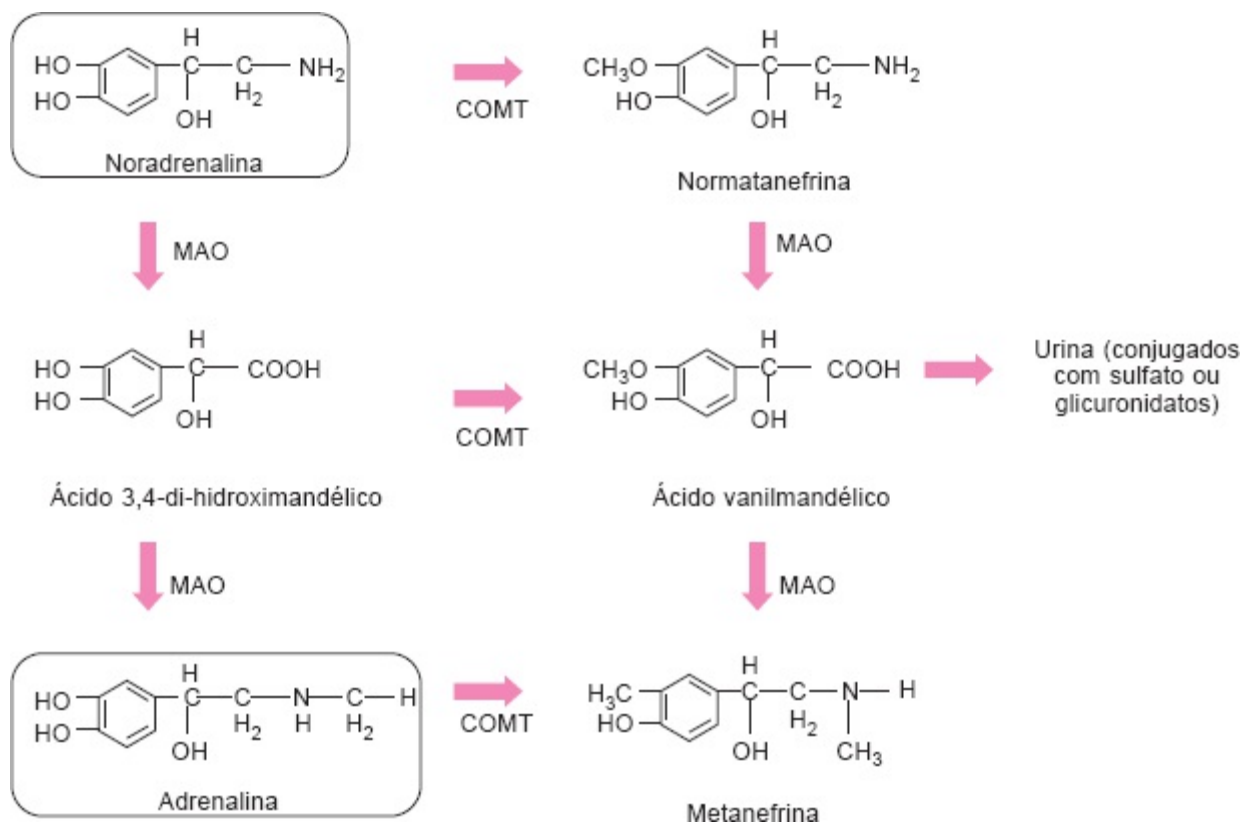
### **■ Paratormônio**

O PTH é a substância secretada pelas células paratireóideas e consiste de um peptídeo de cadeia única contendo 84 resíduos de aminoácidos. A sua atividade biológica reside na porção aminoterminal da molécula, que, dentre os aminoácidos 1 e 27, até 50 resíduos de aminoácidos podem ser removidos da porção carboxiterminal sem que a potência do PTH sofra prejuízo. Os primeiros dois aminoácidos aminoterminais são essenciais e a eliminação de um deles reduz sensivelmente a potência do PTH (Figura 5.35). Assim como outros hormônios peptídicos, o PTH é sintetizado nos ribossomos das células principais na forma de pré-pró-PTH, com 115 resíduos de aminoácidos que posteriormente sofrem clivagem, sendo removida uma sequência peptídica sinalizadora de 25 resíduos de aminoácidos. Subsequentemente, o agora pró-PTH de 90 resíduos de aminoácidos é conduzido até o complexo de Golgi, no qual sofre uma nova cisão molecular de 6 resíduos de aminoácidos, dando origem ao PTH na forma biologicamente ativa<sup>12,29</sup>.

Efeitos sobre	$\alpha_1$ AR	$\alpha_2$ AR	$\beta_1$ AR	$\beta_2$ AR	$\beta_3$ AR
Vasos sanguíneos	Vasoconstrição	Vasoconstrição		Vasoconstrição	
Pulmões	Broncoconstrição			Broncodilatação	
Musculatura do trato gastrointestinal	Relaxamento	Relaxamento			
Miométrio	Contração			Relaxamento	
Músculo detrusor				Relaxamento	
Íris	Contração				
Frequência cardíaca			Aumento		
Inotropismo cardíaco			Aumento		
Músculos esqueléticos				Tremor	Termogênese
Glicogênio hepático	Glicogenólise			Glicogenólise	
Tecido adiposo					Lipólise
Secreção de insulina		Redução			
Terminações adrenérgicas		Redução da extrusão de vesículas	Aumento da extrusão de vesículas		
Terminações colinérgicas		Redução da extrusão de vesículas			
Saliva	Aumento da concentração de $K^+$		Aumento da concentração de ptialina		
Agregação plaquetária		Aumento			
Liberação de histamina via mastócitos				Inibição	

Adaptado de Pinto *et al.*<sup>18</sup>.





**Figura 5.34** Esquema do metabolismo e excreção das catecolaminas adrenalina e noradrenalina. COMT = catecol-orto-metiltransferase; MAO = monoamina oxidase.

### Regulação da secreção de paratormônio

As glândulas paratireoides não fazem parte do eixo hipotalâmico-hipofisário, não havendo, portanto, um hormônio hipotalâmico ou hipofisário indutor da secreção de PTH. O PTH é liberado em função da concentração plasmática de minerais, sobretudo o cálcio, na forma ionizada. Desse modo, quando os níveis de  $\text{Ca}^{+2}$  plasmático caem para valores menores que 10 mg/dl, a secreção de PTH por parte das paratireoides é estimulada, alcançando valores máximos quando os níveis plasmáticos de cálcio chegam a 7,5 mg/dl. Estudos mostram a presença de um “sensor” dos níveis de cálcio plasmático presente nas células principais, cuja natureza é proteica e consiste em um receptor transmembrânico de sete alças acoplado à proteína G. Níveis elevados de cálcio plasmático ativam o sensor que transduz o sinal para a proteína G <sup>4,12</sup>. Ela está conectada à fosfolipase C, que dispara a cascata de geração de  $\text{IP}_3$  como segundo mensageiro. O  $\text{IP}_3$  liga-se a receptores presentes nas cisternas intracelulares de cálcio no interior da célula principal; o cálcio é então liberado das cisternas, elevando-se no citosol da célula principal. Essa elevação atua como sinal inibitório da secreção de PTH. Em contrapartida, as secreções de PTH por parte das células principais são disparadas pelo cAMP. De fato, substâncias que conhecidamente elevam os níveis de cAMP, como, por exemplo, secretina e serotonina, estimulam a secreção de PTH. Esse receptor sensível ao cálcio plasmático está presente em outros tecidos além das células principais da tireoide, como, por exemplo, as células C da tireoide (células secretoras de calcitonina) e as células do túbulo contorcido distal dos néfrons. Outras substâncias também interferem na secreção de PTH por parte das paratireoides, tais como o  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , a forma ativa da vitamina D. Verificou-se que as células principais apresentam receptores para a vitamina D e que na presença desse esteroide ocorre redução dos níveis intracelulares de mRNA para o PTH. O magnésio ( $\text{Mg}^{+2}$ ) também exerce papel na regulação da secreção de PTH, mas, neste caso, apresenta um

comportamento bifásico, ou seja, tanto concentrações extremamente elevadas de  $Mg^{+2}$  com concentrações reduzidas atuam inibindo a secreção de PTH, provavelmente por mecanismos diferentes<sup>8,10</sup>.



**Figura 5.35** Molécula do paratormônio (PTH), um peptídeo linear que não apresenta pontes dissulfeto.

### **Efeitos fisiológicos do paratormônio**

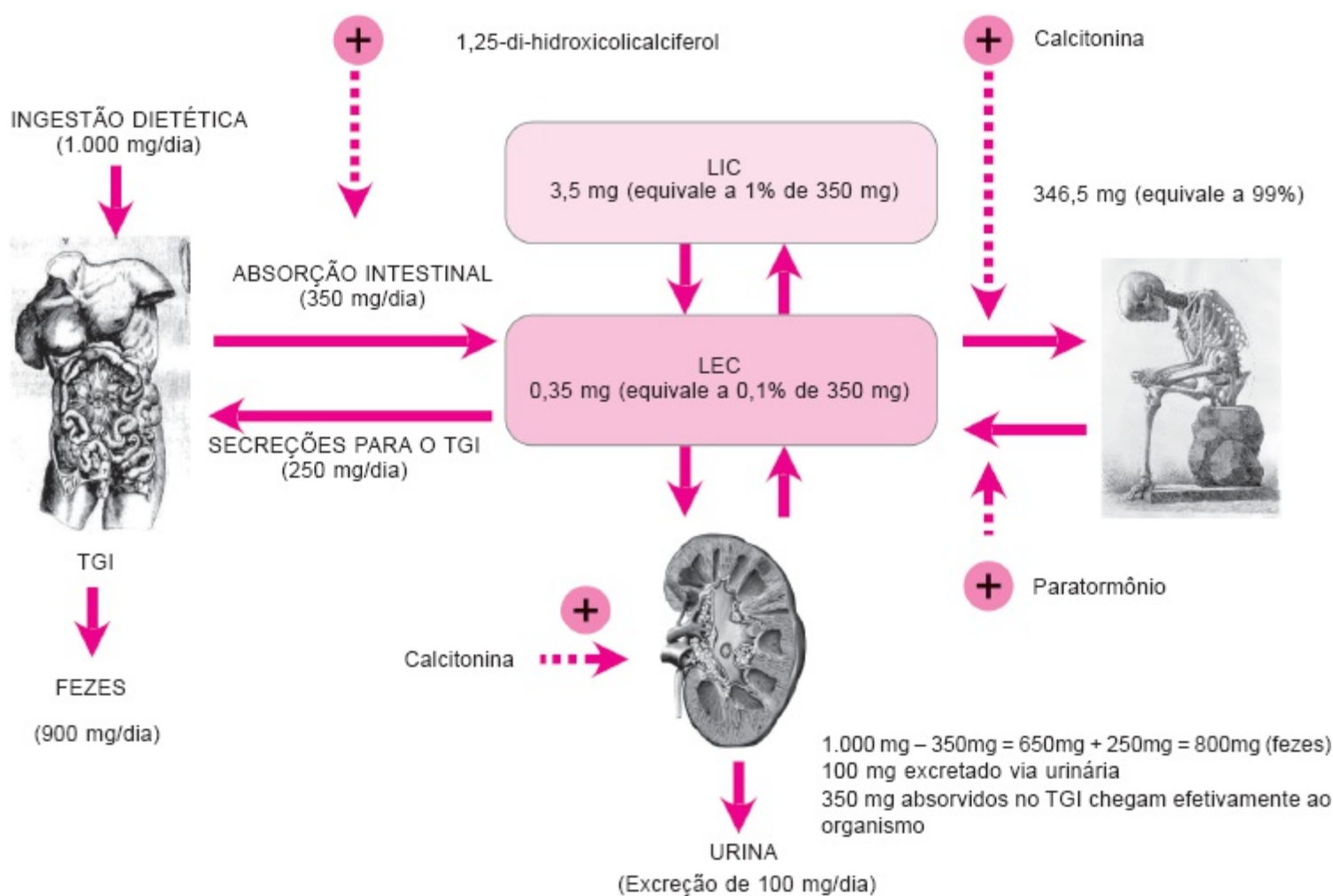
Como já evidenciado, a função primordial do PTH é a manutenção da calcemia no sentido de evitar a hipocalcemia. Para tanto, o PTH age sobre três tecidos fundamentais: ósseo, renal e intestinal. Os túbulos proximais dos néfrons são capazes de reabsorver cálcio, independentemente do PTH, correspondendo a 90% da reabsorção de cálcio pelos rins. Os efeitos do PTH como substância estimuladora da reabsorção de cálcio renal são observados no ramo ascendente da alça de Henle e na porção distal do túbulo contorcido distal, em que o hormônio se liga a receptores de membrana nessas células disparando a cascata do cAMP. Outra ação do PTH sobre os rins é sua capacidade de inibir a reabsorção de fosfato no túbulo contorcido proximal por meio da inibição do mecanismo de cotransporte  $Na^+/PO_4^-$ , causando fosfatúria, mecanismo também mediado pelo cAMP. Parte do cAMP gerado nessas células é excretada na urina e é denominada cAMP urinário, sendo que aproximadamente metade do cAMP presente na urina é oriunda dessa fonte. Uma última ação do PTH sobre os rins e que envolve a homeostase do cálcio é a hidroxilação da vitamina D por meio da ativação da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase, que converte o 25-hidroxicolecalciferol na forma ativa da vitamina D, 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Essa molécula formada estimula a absorção intestinal de cálcio<sup>10,12</sup>.

### **Ações do paratormônio sobre os ossos**

Grande parte do cálcio ingerido via dieta não é absorvida pelo TGI, e cerca de 250 mg de cálcio são perdidos pelo TGI por meio das fezes e secreções do TGI. Assim, se considerarmos a ingestão diária de 1.000 mg de cálcio, quantidade presente em 1  $\ell$  de leite, por exemplo, cerca de 35% (350 mg) serão absorvidos efetivamente pelo TGI (Figura 5.36)<sup>12</sup>.

Dessa forma, cerca de 90% do cálcio não são efetivamente absorvidos e são perdidos nas fezes. Os ossos são o principal reservatório de cálcio do organismo, e por essa razão são um alvo importante das ações do PTH, que atua sobre a matriz óssea induzindo osteólise no sentido de disponibilizar cálcio para o plasma. A reabsorção óssea orquestrada pelo PTH pode ser dividida em duas fases, uma fase breve e tardia<sup>5,2,11</sup>.

A fase breve inicia-se com a ação do PTH sobre os osteoblastos, as únicas células ósseas a apresentarem receptores para o PTH. Inicialmente, o PTH atua aumentando a deposição óssea por parte dos osteoblastos, o que justifica sua utilização intermitente no tratamento da osteoporose. Sob a ação do PTH, os osteoblastos passam a secretar citocinas, que promovem migração dos osteoclastos para o osso a partir da medula óssea, do timo e de outras fontes de tecido reticuloendotelial. Ao contrário do que se pensava, o PTH não promove conversão de osteoblastos em osteoclastos, mas sim inicia a sua migração por meio da sinalização disparada pelos osteoblastos.



**Figura 5.36** Cinética do cálcio. LEC = líquido extracelular; LIC = líquido intracelular; TGI = trato gastrointestinal. Adaptada de Despopoulos e Silbernag<sup>9</sup>.

De fato, o efeito do PTH *in vitro* só pode ser observado caso os osteoblastos estejam presentes<sup>2,11</sup>. Nos osteoclastos, ocorrem diversas alterações funcionais que possibilitam a degradação da massa óssea, tais como: aumento do mRNA; aumento do número de núcleos por célula; aumento no conteúdo e no número de vesículas lisossomais; aumento do bordo pregueado dos osteoclastos e da zona clara que se desenvolve entre ele e o osso mineralizado; ativação da anidrase carbônica e fosfatase ácida; e inibição da síntese de colágeno por parte dos osteoblastos. Essas alterações nos osteoclastos preparam-no para exercer reabsorção óssea e, paralelamente, observa-se inibição da síntese de colágeno e aumento da enzima fosfatase alcalina<sup>5,2,11</sup>. A Figura 5.37 mostra os mecanismos envolvidos na reabsorção óssea.

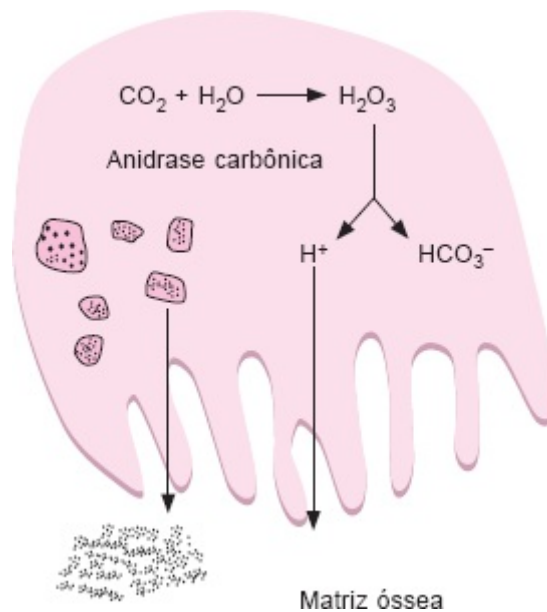
## ■ Vitamina D

### Principal ação da vitamina D na absorção intestinal de $\text{Ca}^{+2}$

A forma ativa da vitamina D é o 1,25-di-hidroxicolecalciferol ou vitamina  $\text{D}_3$ . Nos enterócitos, a vitamina  $\text{D}_3$  desencadeia aumento da transcrição de mRNA para proteínas ligadoras de  $\text{Ca}^{+2}$  (Ca-BP, *Ca binding protein*). Essas proteínas têm como função tamponar o  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular e estão presentes no retículo sarcoplasmático e no complexo de Golgi dos enterócitos<sup>5</sup>.

Uma porcentagem das Ca-BP é ancorada na membrana luminal da célula e atua como transportadora de  $\text{Ca}^{+2}$  do lúmen intestinal para o interior do enterócito a favor do gradiente eletroquímico do  $\text{Ca}^{+2}$ . O  $\text{Ca}^{+2}$  é deslocado por meio de seus canais específicos obedecendo a um

gradiente eletroquímico e chegando até o citosol do enterócito. Subsequentemente, uma proteína denominada proteína fixadora de  $\text{Ca}^{+2}$  da membrana intestinal tem a propriedade de fixar  $\text{Ca}^{+2}$  na face interna da membrana da borda em escova. Já no citosol do enterócito, o  $\text{Ca}^{+2}$  complexa-se a uma proteína de peso molecular de 9.000 Da, denominada calbindina ou proteína intestinal fixadora de  $\text{Ca}^{+2}$ . A calbindina tem a propriedade de complexar com alta afinidade dois íons de  $\text{Ca}^{+2}$ , possibilitando a grandes quantidades de  $\text{Ca}^{+2}$  livres no citosol ficarem disponíveis para formar sais insolúveis com ânions intracelulares. Outro meio de transporte do  $\text{Ca}^{+2}$  no citosol do enterócito é mediante vesículas de membrana que se formam no interior do citosol do enterócito<sup>5</sup>.



**Figura 5.37** Reabsorção óssea por parte do osteoclasto. O dióxido de carbono combina-se com a água para formar ácido carbônico, que, por sua vez, é dissociado pela anidrase carbônica em um próton de hidrogênio, o qual é lançado na matriz óssea digerindo a porção inorgânica do osso ao mesmo tempo que reduz o pH do meio, criando assim um meio em que as enzimas lisossomais podem atuar na digestão da matriz orgânica do osso.

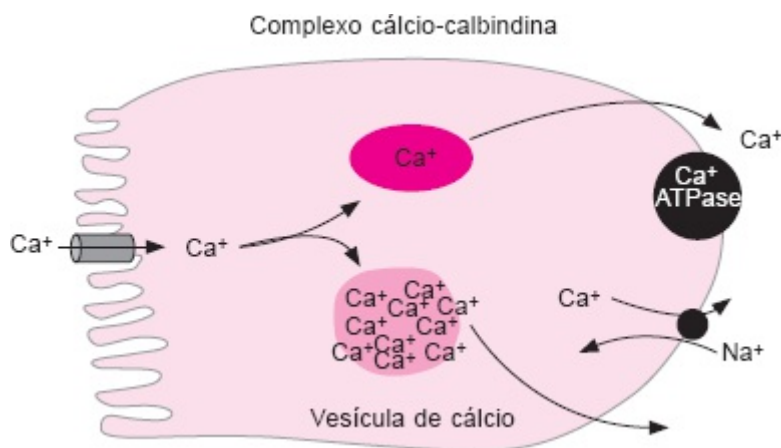
Para que o cálcio consiga chegar à corrente sanguínea, a membrana basolateral do enterócito dispõe de um transportador capaz de expulsar o  $\text{Ca}^{+2}$  da célula contra seu potencial eletroquímico. Essa proteína chama-se  $\text{Ca}^{+2}$  ATPase. Outro meio pelo qual o  $\text{Ca}^{+2}$  chega à circulação é mediante o trocador de  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$ . Nesse caso, o transportador utiliza a energia do gradiente de  $\text{Na}^{+}$  para extrudir o  $\text{Ca}^{+2}$ . A eficiência do transportador  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{+2}$  é aumentada na vigência de aumento da concentração intracelular de  $\text{Ca}^{+2}$ . O próprio  $\text{Ca}^{+2}$  complexado à calmodulina estimula a atividade da  $\text{Ca}^{+2}$  ATPase, o que também ocorre com a fosforilação da  $\text{Ca}^{+2}$  ATPase pela proteína cinase dependente de cAMP. O  $\text{Ca}^{+2}$  vesicular, ou seja, as vesículas citosólicas de  $\text{Ca}^{+2}$  coalescem suas membranas com a membrana basolateral, sendo o  $\text{Ca}^{+2}$  liberado (Figura 5.38)<sup>5,14,15</sup>.

### **Vitamina D e sua relação com a homeostase do cálcio**

Embora a vitamina D não se encaixe na definição bioquímica de hormônio, já que não se origina de uma glândula endócrina, sua via biossintética geradora de metabólitos ativos e seu mecanismo de ação semelhante ao dos hormônios esteroides justificam sua classificação como um hormônio<sup>9</sup>. O ser humano dispõe de duas fontes de vitamina D:

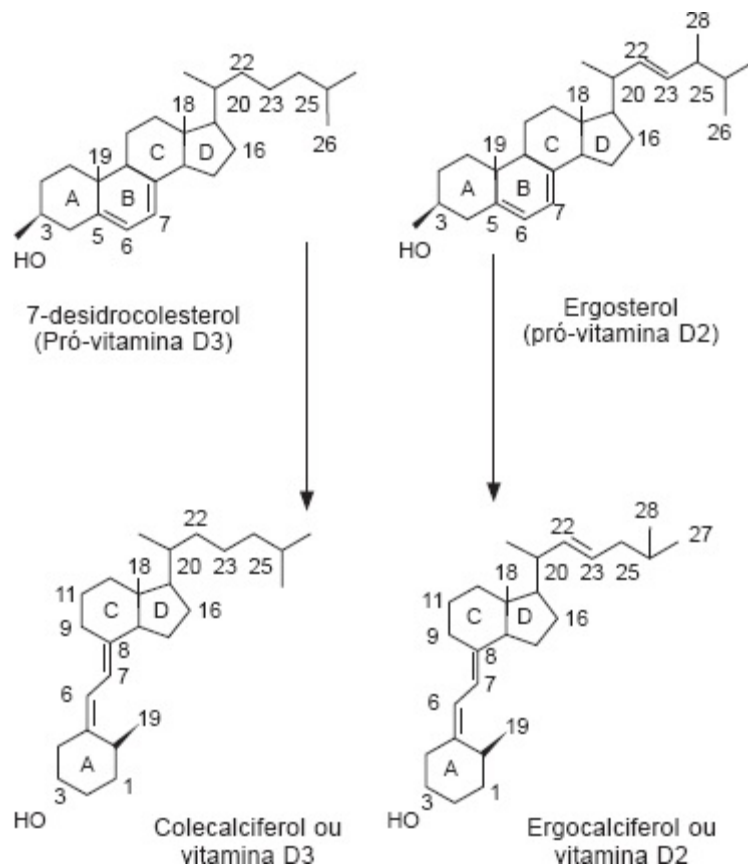
- Sintetizada nos queratinócitos pela radiação ultravioleta em um comprimento de onda que varia
- na faixa de 290 a 315 nm (vitamina D<sub>3</sub>), sendo que a quantidade de vitamina D<sub>3</sub> formada é exponencialmente proporcional à taxa de radiação solar ultravioleta. A exposição contínua à luz do sol também causa fotodegradação da pré-vitamina D<sub>3</sub>-metabólitos biologicamente inativos. Assim sendo, a luz solar atua tanto no sentido de estimular a produção da vitamina D<sub>3</sub> como no de impedir sua superprodução<sup>10</sup>
  - Oriunda de fontes dietéticas – neste caso, vitaminas D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub> –, sendo que a vitamina D<sub>2</sub> difere estruturalmente da D<sub>3</sub> por apresentar apenas uma dupla ligação na posição 21 para 22 (Figura 5.39), deriva do ergosterol vegetal por radiação ultravioleta e é fonte dietética importante em muitas regiões do mundo. A vitamina D<sub>2</sub> apresenta efeitos biológicos idênticos aos da vitamina D<sub>3</sub>, e, por essa razão, o termo *vitamina D* é usado para designar ambas as formas<sup>12</sup>.

Tanto a vitamina D sintetizada pela pele como a oriunda da dieta unem-se a uma proteína ligadora de vitamina D (PLD), sendo transportadas até o fígado, no qual, por meio da ação da enzima D-25-hidroxilase localizada nas mitocôndrias e nos microsossomos, ocorre adição de um oxigênio molecular ao carbono 25 da molécula de vitamina D, dando origem ao metabólito 25-hidroxicolecalciferol ou calcidiol. O calcitriol (25-hidroxicolecalciferol) representa a forma da vitamina D mais circulante no organismo e, no entanto, sem atividade biológica. Esse metabólito retorna ao plasma e é conduzido até os rins, nos quais ocorre a ativação da vitamina D em sua forma ativa 1,25-di-hidroxicolecalciferol ou calcitriol pela enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase<sup>10</sup>.



**Figura 5.38** Mecanismos celulares de absorção do  $\text{Ca}^{2+}$  no intestino delgado. O íon  $\text{Ca}^{2+}$  atravessa a membrana plasmática do enterócito por meio de canais específicos. No citosol do enterócito, o  $\text{Ca}^{2+}$  fixa-se à calbindina. O nível de calbindina dos enterócitos está relacionado à capacidade de absorver  $\text{Ca}^{2+}$ . A partir do citosol do enterócito, o  $\text{Ca}^{2+}$  é expulso pela membrana basolateral de três formas: 1) por meio de uma proteína  $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$ ; 2) por meio de um trocador  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ ; e c) por meio da extrusão das vesículas de cálcio que se formam no citosol do enterócito.





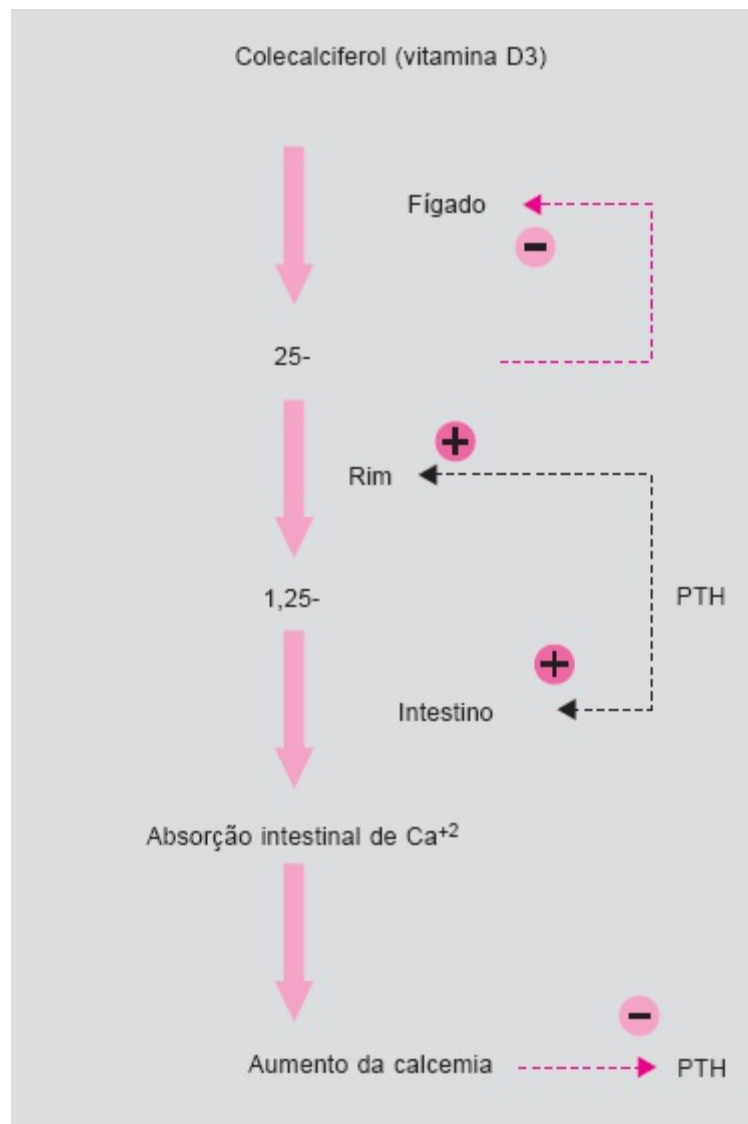
**Figura 5.39** O ergosterol é um esteroide presente em vegetais que por meio da ação de raios ultravioleta da luz é transformado em ergocalciferol. Já o desidrocolesterol é um esteroide encontrado na pele de animais e que também sob a ação da luz ultravioleta solar sofre conversão em colecalciferol. A energia luminosa causa fotoisomerização, rompendo os carbonos 9 e 10 e levando à formação das vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>.

O 1,25-hidroxicolecalciferol exerce efeito inibitório por *feedback* sobre essa cadeia de reações de conversão (Figura 5.40). O mecanismo de *feedback* negativo regula com precisão os níveis plasmáticos de 25-hidroxicolecalciferol, de modo que ainda que a ingestão dietética de vitamina D aumente por muitas vezes, a concentração de 1,25-hidroxicolecalciferol não se altera. Esse controle impede a concentração excessiva de vitamina D quando a ingestão dietética é grande. Essa conversão controlada da vitamina D<sub>3</sub> em 25-hidroxicolecalciferol conserva a vitamina D e capacita sua armazenagem hepática para uso futuro. Uma vez ativada, a vitamina D persiste no organismo humano por semanas, ao passo que em sua forma não convertida (D<sub>3</sub>) pode ser armazenada no fígado por muitos meses<sup>14</sup>.

### Mecanismos de ação da vitamina D

A vitamina D exerce seus efeitos atuando em nível genético, desencadeando desse modo um padrão de respostas lentas e, por meio de receptores de membrana, levando a respostas biológicas mais rápidas. A interação da vitamina D com receptores de membrana não está plenamente elucidada, mas acredita-se que a vitamina D conduza a uma variedade de sinais de transdução, incluindo ativação de geração de segundos mensageiros por meio de fosfolipase C, adenilato ciclase, ativação de proteínas cinases, entre outras. De fato, uma grande variedade de tecidos apresenta receptores para a vitamina D, tais como miocárdio, hipófise, tireoide, melanócitos, pâncreas, gônadas e folículos capilares. O mecanismo pelo qual a vitamina D atua sobre o DNA para produzir respostas biológicas justifica sua inclusão nas discussões que envolvem hormônios,

uma vez que segue a seguinte cadeia de eventos:



**Figura 5.40** Mecanismos de ajuste da calcemia e controle da conversão de colecalciferol em 25-hidroxicolecalciferol. O aumento da calcemia promove *feedback* negativo na secreção de paratormônio (PTH), ao passo que a redução da calcemia estimula a secreção de PTH, que, por sua vez, age nos rins e no epitélio intestinal aumentando a captação de cálcio por parte desses tecidos.

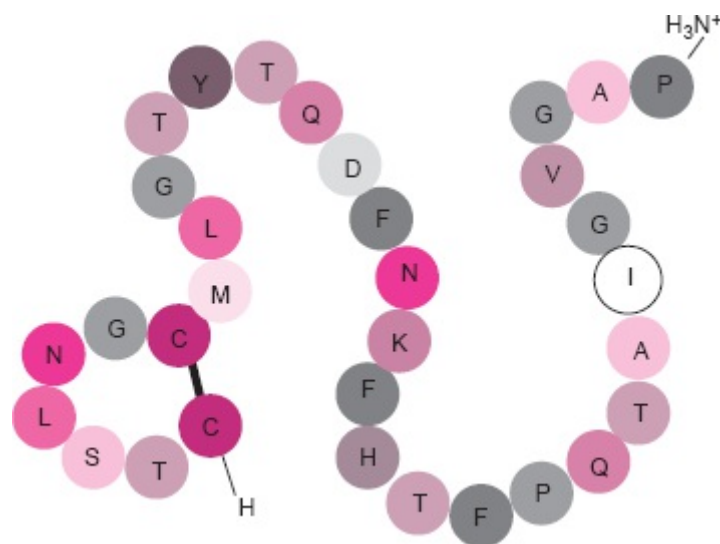
- A vitamina D ligada à sua proteína plasmática transportadora (PLD) é conduzida até os tecidos-alvo, nos quais interage com um receptor nuclear pertencente à família dos receptores esteroidais
- A vitamina D liga-se a esse receptor nuclear formando um complexo e também ao receptor X do ácido retinoico, formando um complexo heterodímero que atua na dupla hélice do DNA, levando à síntese de mRNA para proteínas que atuam no transporte de cálcio, como, por exemplo, a calbindina no epitélio absorptivo intestinal, a osteocalcina, a osteopontina e a fosfatase alcalina envolvidas no processo de mineralização óssea<sup>8</sup>.

## ■ Calcitonina

A calcitonina é sintetizada pelas células parafoliculares ou células C da tireoide, que se situam entre os folículos secretores de hormônios tireoidianos e compõem cerca de 0,1% da massa



celular da glândula tireoide. A calcitonina em associação com o paratormônio atua na manutenção da homeostase do cálcio. Estruturalmente, é um peptídeo linear formado por 32 resíduos de aminoácidos com peso molecular de 3.400, apresenta um anel dissulfeto na porção aminoterminal e prolineamida na porção carboxiterminal (Figura 5.41). Como os demais hormônios peptídicos, a calcitonina é sintetizada como pré-pró-calcitonina, que posteriormente é cindida para dar origem ao hormônio biologicamente ativo. A calcitonina é armazenada em grânulos na célula C e o principal estímulo para a sua secreção é o aumento dos níveis plasmáticos de cálcio<sup>4</sup>. Assim, ao contrário do paratormônio, a calcitonina tem a função de reduzir os níveis plasmáticos de cálcio. Estudos *in vitro* indicam pelo menos três vias envolvidas na secreção de calcitonina. O primeiro mecanismo envolve a elevação aguda de cálcio no interior da célula C, uma vez que essas células são extremamente sensíveis a variações plasmáticas desse íon. Contudo, o mecanismo pelo qual o cálcio é internalizado nas células C ainda não está plenamente esclarecido, mas, ao que parece, deve estar envolvido com canais de cálcio voltagem-dependentes. A segunda via envolvida na secreção de calcitonina é a via do cAMP. Ao que parece, níveis elevados de cAMP no interior das células C são acompanhados de aumentos plasmáticos nos níveis de calcitonina<sup>5</sup>.



**Figura 5.41** Molécula da calcitonina humana. A porção aminoterminal forma um anel com uma ponte dissulfeto entre dois resíduos de cisteína. O resíduo de prolina na porção aminoterminal é necessário para a atividade biológica.

De fato, todos os agonistas que atuam como estimuladores da secreção de calcitonina, como, por exemplo, o glucagon, ou mesmo inibidores da secreção como a somatostatina, têm o cAMP como segundo mensageiro intracelular. A terceira e última via de liberação de calcitonina utiliza o IP<sub>3</sub> como segundo mensageiro. Como se sabe, o IP<sub>3</sub> atua liberando os estoques intracelulares de cálcio, provocando a fosforilação de proteínas cinases dependentes de cálcio. Estudos com ésteres de forbol, substâncias que sabidamente ativam a proteína cinase C envolvida na sinalização via IP<sub>3</sub>, mostram que ocorre aumento na secreção de calcitonina<sup>5</sup>.

A calcemia atua como estímulo para a secreção de calcitonina.

O principal estímulo para a secreção de calcitonina é o aumento dos níveis plasmáticos de cálcio, seguido por hormônios gastrintestinais, entre eles, gastrina, secretina, glucagon e colecistocinina (CCK, *cholecystokinin*), sendo a gastrina o mais potente desses. Provavelmente, a estimulação da secreção de gastrina por parte desses secretagogos gastrintestinais protege o

organismo de uma hipercalcemia pós-prandial. De fato, a administração de pentagastrina, um derivado sintético da gastrina, é utilizada na detecção do câncer das células C da tireoide, também chamado de câncer de medula da tireoide. Na espécie humana, observa-se que os homens apresentam cerca de duas vezes mais calcitonina no plasma, diferença que provavelmente deve estar envolvida com os hormônios sexuais. Porém, em ambos os sexos observa-se redução nos níveis plasmáticos de calcitonina com o envelhecimento<sup>14</sup>.

### **Efeitos fisiológicos da calcitonina**

A calcitonina é secretada quando a calcemia alcança valores acima de 9 mg/dl. As células C apresentam os mesmos receptores sensíveis ao cálcio que as células principais paratireoidianas, atuando na redução da atividade osteoclástica quando ligada aos receptores de membrana dessas células, disparando a cascata de segundos mensageiros mediada pela adenilato ciclase. Diversas alterações funcionais são observadas no interior do osteoclasto, como, por exemplo, o afastamento dos osteoclastos das superfícies ósseas e a sua desdiferenciação e a inibição de síntese e secreção de enzimas lisossômicas, o que leva à cessação da digestão da porção orgânica da matriz óssea e à redução da população de osteoclastos<sup>10</sup>. Assim, o efeito da calcitonina é direcionar o organismo para a cessação da reabsorção óssea, ao mesmo tempo que coordena ações que favorecem a deposição de cálcio nos ossos, exercendo, portanto, efeitos contrários aos do paratormônio. Os osteoblastos não apresentam receptores de membrana para a calcitonina, de modo que não sofrem alterações funcionais<sup>11,12</sup>.

## **► Fisiologia do pâncreas endócrino**

### **■ Introdução**

O pâncreas é uma glândula mista, já que seus produtos de secreção são liberados tanto na corrente sanguínea como fora do organismo. A porção endócrina pancreática é responsável pela secreção de insulina e glucagon, ao passo que a porção exócrina secreta no lúmen do duodeno secreções ecbólica (rica em enzimas digestivas) e hidrelática (rica em bicarbonato), envolvidas na digestão dos nutrientes da dieta. As secreções digestórias são realizadas por células acinares, ao passo que a insulina e o glucagon são sintetizados e secretados pelas células  $\beta$  e  $\alpha$ , respectivamente, das ilhas pancreáticas (ilhotas de Langerhans)<sup>3,4</sup>.

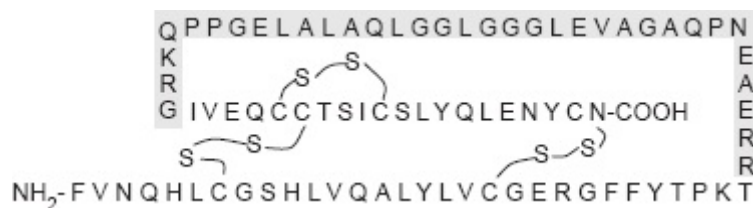
### **■ Estrutura e síntese da molécula de insulina**

A insulina é um peptídeo que consiste em duas cadeias: uma  $\alpha$  com 21 resíduos de aminoácidos e uma  $\beta$  composta de 30 resíduos. As cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  estão ligadas entre si por duas pontes dissulfeto, sendo a primeira entre os resíduos 7 da cadeia  $\alpha$  e 7 da cadeia  $\beta$ ; a segunda ponte ocorre entre a cisteína 19 da cadeia  $\beta$  e 21 da cadeia  $\alpha$  (Figura 5.42). Uma terceira ponte dissulfeto está presente internamente na cadeia  $\alpha$ . As duas cadeias são necessárias para a função biológica da insulina, cujo peso molecular é de 5.808<sup>5</sup>.

A insulina é sintetizada seguindo as vias de qualquer outra proteína celular e é orquestrada por um gene composto de quatro éxons e dois íntrons que se situa no cromossomo 11, um membro da superfamília de genes que codifica fatores de crescimento e correlatos. Por essa razão, crianças

nascidas de mães diabéticas nas quais o diabetes não é adequadamente controlado apresentam tamanho significativamente maior que o normal<sup>4</sup>.

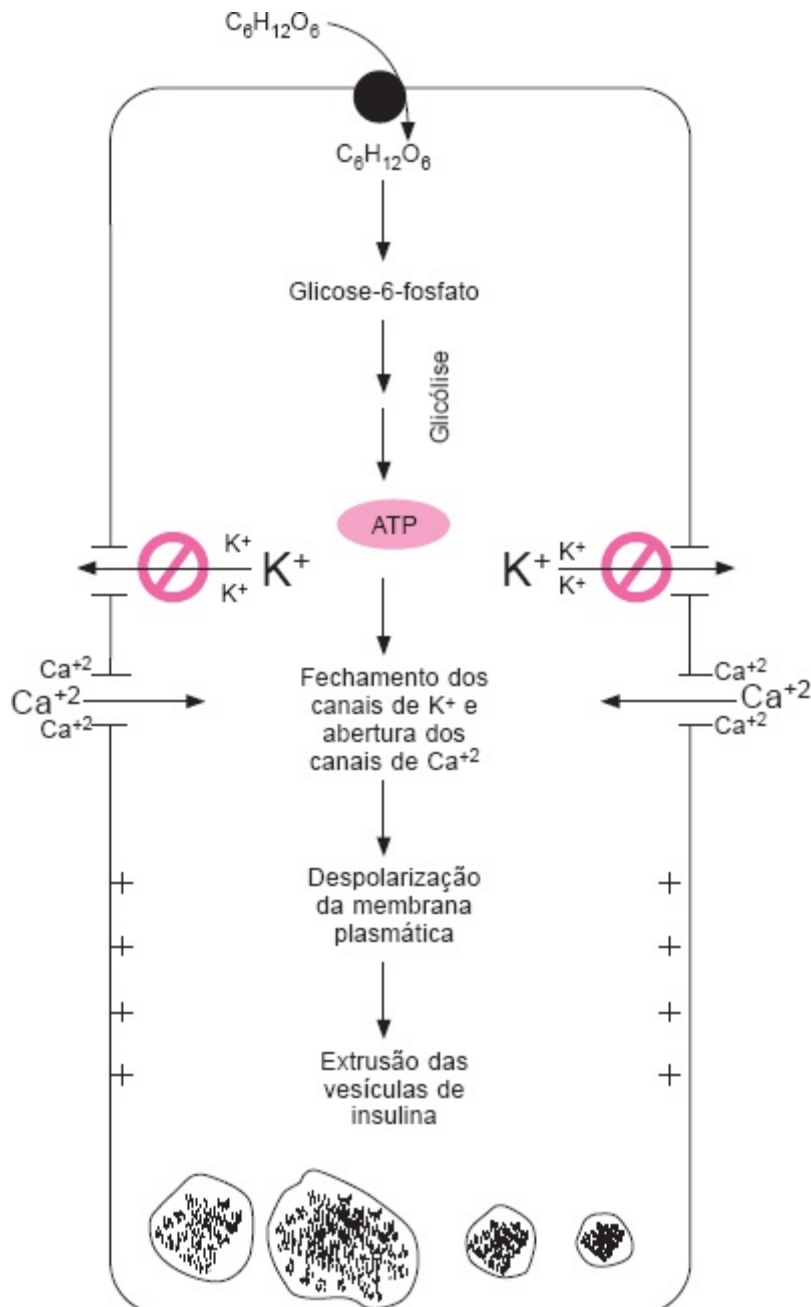
Nesse caso, a hiperglicemia no sangue materno atravessa a barreira placentária estimulando o pâncreas fetal a secretar quantidades aumentadas de insulina. A síntese da insulina inicia-se como uma molécula de pré-pró-insulina de cadeia única formada por quatro peptídios: um peptídio sinalizador (23 resíduos de aminoácidos); um peptídio conectante, que une a cadeia  $\alpha$  à cadeia  $\beta$  (peptídio C, 33 resíduos de aminoácidos); e as próprias cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ . Provavelmente, a função do peptídio C seja alinhar as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de modo a tornar mais favorável a realização das pontes dissulfeto. A síntese prossegue com a pró-insulina sendo encaminhada até o aparelho de Golgi, no qual são removidos dois aminoácidos básicos dispostos nas extremidades do peptídio C por meio de proteólise<sup>4,5</sup>.



**Figura 5.42** Estrutura da molécula de insulina. A insulina é formada por uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  ligadas entre si por pontes dissulfeto formadas entre resíduos de cisteínas. A sequência *em destaque* é o peptídio C, que é removido da molécula posteriormente.

A insulina pré-formada e o peptídio C são empacotados em vesículas do aparelho de Golgi, que sofrem maturação durante seu trânsito no citosol da célula  $\beta$ . Nessa fase, ocorre excisão do peptídio C por enzimas presentes no interior dos grânulos<sup>8,10</sup>.

O aumento da glicemia é o principal estímulo para a liberação da insulina, processo descrito em detalhes na Figura 5.43. A insulina e o peptídio C são liberados no plasma em quantidades equimolares, o que torna a dosagem do peptídio C clinicamente importante na mensuração da capacidade pancreática de síntese de insulina. A célula  $\beta$ -pancreática é a primeira a agir frente ao aumento da glicemia. A glicose é o principal estímulo para a liberação de insulina, embora haja outros agentes estimuladores, como, por exemplo, níveis elevados de aminoácidos no plasma, os hormônios polipeptídico inibitório gástrico (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*) e CCK e o aumento da atividade do sistema nervoso autônomo parassimpático<sup>8,10</sup>.



**Figura 5.43** Mecanismo de liberação de insulina por parte da célula  $\beta$ -pancreática. A célula  $\beta$  é sensível a níveis plasmáticos de glicose, captando esse açúcar que imediatamente sofre fosforilação, promovendo despolarização da face interna da célula, o que culmina com a liberação dos grânulos de insulina. ATP = trifosfato de adenosina.

A glicose é transportada para o interior da célula  $\beta$  por um transportador específico denominado transportador de glicose 2 (GLUT2, *glucose transporter 2*), que atua por meio de difusão facilitada. O GLUT2 apresenta uma afinidade muito baixa pela glicose e parece agir como transportador apenas quando os níveis glicêmicos estão relativamente elevados ou no estado pós-prandial<sup>43,44</sup>.

O GLUT2 é o maior transportador de glicose das células  $\beta$ -pancreáticas e hepáticas; portanto, a difusão de glicose para dentro das células é facilitada apenas quando existe hiperglicemia. Isso previne a captação hepática de glicose quando há uma descarga inapropriada de insulina no estado basal ou durante o jejum<sup>44</sup>.

A secreção de insulina por parte das células  $\beta$  ocorre de acordo com o seguinte padrão de eventos: primeiramente, a glicose é fosforilada no carbono 6 pela enzima glicocinase, dando origem a glicose-6-fosfato. Esse passo parece ser extremamente importante para a secreção de

insulina, uma vez que o bloqueio da atividade dessa enzima cessa a secreção de insulina pela célula  $\beta$ -pancreática<sup>3,8</sup>.

A fosforilação da glicose é um passo importante, pois impede que a glicose deixe a célula  $\beta$  após ser internalizada. Subsequentemente, a glicose sofre oxidação no citosol até ser gerado ATP, que por sua vez direciona o fechamento dos canais de  $K^+$  voltagem-dependentes.

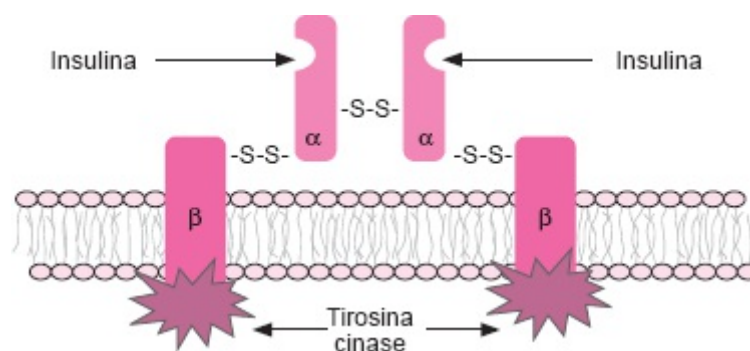
A redução do efluxo de  $K^+$  altera a voltagem da membrana, que se torna mais positiva em sua face interna, promovendo a abertura dos canais de  $Ca^{+2}$  voltagem-dependentes, causando influxo de  $Ca^{+2}$  no interior da célula, seguindo seu gradiente eletroquímico. O aumento da concentração intracelular de  $Ca^{+2}$  promove o arraste dos grânulos de insulina que se fundem à membrana da célula (exocitose). A insulina é secretada para o sangue venoso do pâncreas, de onde vai para a circulação sistêmica<sup>3,8</sup>.

### Mecanismo de ação da insulina

As ações da insulina nas células-alvo iniciam-se com o acoplamento da insulina a seu receptor específico. O receptor de insulina é um tetrâmero composto de duas subunidades glicoproteicas  $\alpha$  e duas  $\beta$ . As subunidades  $\alpha$  estão situadas no meio extracelular, ao passo que as duas subunidades  $\beta$  se localizam ancoradas na membrana plasmática, interagindo no citosol com uma proteína cinase<sup>8</sup>.

O receptor apresenta três pontes dissulfeto, duas conectando cada subunidade  $\alpha$  a uma subunidade  $\beta$  e uma ligando as subunidades  $\alpha$  entre si (Figura 5.44). A insulina interage com as subunidades  $\alpha$  do receptor, desencadeando uma alteração conformacional no receptor, que é transmitida à subunidade  $\beta$ , que por sua vez ativa a tirosina cinase a ela ligada, causando sua autofosforilação na presença de ATP. O complexo enzimático da tirosina cinase fosforila outras proteínas e enzimas, tais como fosfatases, fosfolipases e proteínas G envolvidas na grande gama de ações da insulina<sup>4,11</sup>.

Depois de acoplar-se a seu receptor e desencadear a resposta na célula-alvo, o complexo hormônio receptor sofre endocitose, sendo a insulina degradada por proteases intracelulares. Já o receptor de insulina tem três destinos possíveis: pode ser degradado por proteases celulares, tal qual a molécula de insulina; pode ser reciclado, retornando à membrana plasmática; ou ainda pode ser armazenado na célula. A presença da insulina promove dessensibilização do seu próprio receptor, causando redução na população de receptores nos tecidos-alvo (*down regulation*), condição presente na obesidade, por exemplo, ou em quadros de hiperinsulinemia<sup>4,11</sup>.



**Figura 5.44** O receptor de insulina é um tetrâmero formado por quatro subunidades, duas  $\alpha$  extracelulares ligadas entre si por pontes dissulfeto e duas subunidades  $\beta$  ancoradas à membrana plasmática e ligadas às subunidades  $\alpha$  também por pontes dissulfeto. As subunidades  $\beta$  são passíveis de fosforilação, uma vez



que apresentam resíduos de tirosina que sofrem fosforilação pela enzima tirosina cinase.

### ***Mecanismo pelo qual a insulina medeia a captação de glicose por parte dos tecidos-alvo***

As membranas plasmáticas são impermeáveis às moléculas hidrofílicas como, por exemplo, a glicose, o que requer que todas as células apresentem proteínas transportadoras de glicose para que ela possa deslocar-se do LEC para o líquido intracelular (LIC). Essas proteínas transportadoras de glicose são os GLUT. Os GLUT medeiam o transporte de glicose do plasma para o citosol das células sem gasto energético, seguindo um gradiente de concentração. Pelo menos cinco GLUT já foram descritos pela literatura<sup>44</sup>.

Evidências mostram que os tecidos-alvo da insulina mantêm os GLUT armazenados em vesículas intracelulares, sendo que na presença da insulina estas vesículas se coalescem à membrana da célula ancorando os GLUT. Diversos GLUT são identificados em diferentes tipos de tecidos. O GLUT1 está presente em todos os tecidos humanos e apresenta regulação independente de insulina. Parece mediar a capacitação da glicose basal, já que tem uma alta afinidade pela glicose e é capaz de transportá-la mesmo em baixas concentrações, encontradas no estado basal. Está presente nos eritrócitos e sua presença em abundância no interior dessas células tem consequências fisiológicas importantes<sup>44</sup>.

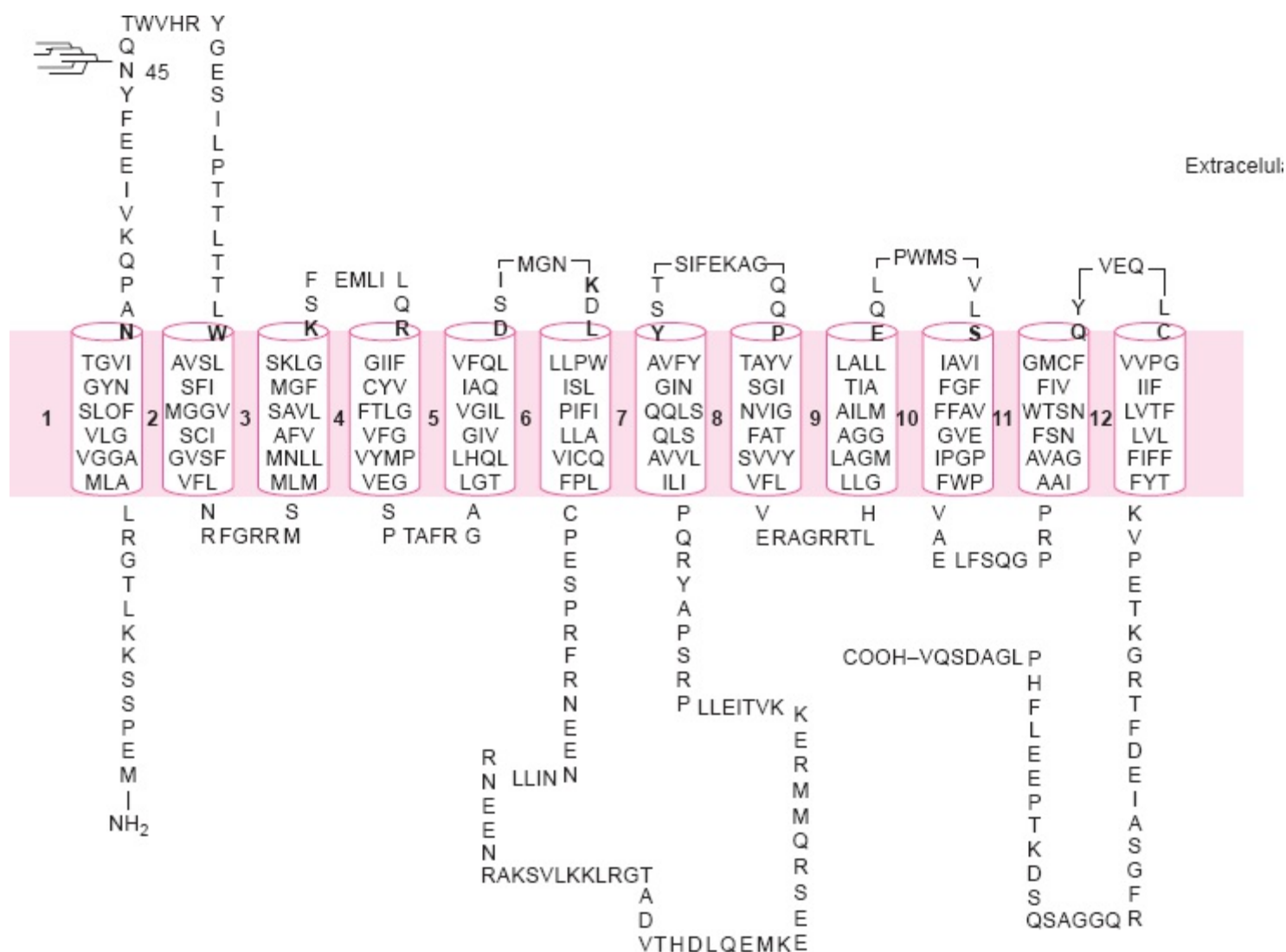
A glicose difunde-se muito rapidamente pelas membranas eritrocitárias, e sua utilização glicolítica é cerca de 17.000 vezes menor que a taxa de transporte, o que mantém concentrações glicêmicas bem similares entre o plasma e o citosol do eritrócito. O GLUT1 (Figura 5.45) é um importante componente do sistema vascular cerebral (barreira hematoencefálica) e assegura o adequado transporte de glicose plasmática ao sistema nervoso central. O GLUT2 apresenta uma afinidade muito baixa pela glicose e parece agir como transportador apenas quando os níveis glicêmicos estão relativamente elevados, ou no estado pós-prandial. É o maior transportador de glicose das células  $\beta$ -pancreáticas e hepáticas; portanto, a difusão de glicose para dentro dessas células é facilitada apenas quando existe hiperglicemia. Isso previne a captação hepática de glicose quando há uma descarga inapropriada de insulina no estado basal ou durante o jejum<sup>44</sup>.

O GLUT3 é um transportador de glicose também independente de insulina e, assim como o GLUT1, é encontrado em todos os tecidos, sendo o maior transportador de glicose da superfície neural e placenta, cujas utilizações exigem um sistema que seja independente da insulina, devido às suas funções vitais nos organismos adulto e fetal, mesmo em condições metabólicas variáveis. Apresenta alta afinidade pela glicose e é responsável pela sua transferência do líquido cefalorraquidiano para as células neurais. O GLUT4 é encontrado nos dois maiores tecidos-alvo da insulina: o tecido adiposo e o tecido muscular esquelético. Parece permanecer principalmente dentro do compartimento intracelular dessas células e não é capaz de funcionar como transportador, a não ser que haja um “sinal” da insulina, resultando em translocação do GLUT4 para a membrana celular, que facilita a entrada da glicose dentro desses tecidos e seu armazenamento após as refeições. O GLUT5 é expresso nas vilosidades das células do intestino delgado, e suas propriedades bioquímicas sugerem que é principalmente um transportador da frutose. Como uma proporção grande de calorias é derivada da frutose, esse transportador de afinidade relativamente alta é responsável por sua absorção e captação pelas células hepáticas e espermatozoides, nos quais também é altamente expressado<sup>44</sup>.

### ***Regulação da secreção de insulina***

A glicemia é um potente estímulo para a liberação de insulina por parte das células  $\beta$ -

pancreáticas. Contudo, a liberação de insulina é também controlada por fatores metabólicos, humorais e neurais (Quadro 5.6). O aumento prolongado de glicose plasmática é seguido por um pulso de insulina bifásico, compondo uma fase de secreção rápida e uma fase lenta. Primeiramente, ocorre um pico insulinêmico seguido de uma queda e subsequentemente outro aumento. Estudos mostram que esse padrão secretório pode estar envolvido com a liberação de insulina estocada na fase de secreção rápida, sendo que a fase de secreção lenta envolveria a produção de mais insulina pela maquinaria bioquímica da célula  $\beta$ . De fato, a glicose atua na liberação e na síntese de insulina por parte da célula  $\beta$ , sendo que a quantidade necessária de glicose para levar à estimulação da síntese de insulina é cerca de 50% da quantidade requerida para desencadear a secreção de insulina. Outros nutrientes presentes na dieta, como, por exemplo, aminoácidos, também são estimuladores da secreção de insulina, com destaque para arginina e lisina (aminoácidos básicos). Já os lipídios não são estimuladores eficazes da secreção de insulina<sup>31</sup>.



**Figura 5.45** Topologia do transportador eritrocitário de glicose (GLUT1). Note que o GLUT1 apresenta 12 alças transmembranares e suas porções amino e carboxiterminais estão orientadas para o meio intracelular. O GLUT1 apresenta cerca de cinco hélices transmembranares, algumas se dispendo perpendicularmente ao longo do plano da membrana plasmática, que representam verdadeiros poros ou canais através dos quais a molécula de glicose pode cruzar a membrana. Esses domínios são conectados por segmentos hidrofílicos extra e intracelulares. O resíduo de asparagina 45 apresenta-se glicosilado.



Fatores estimuladores	Fatores inibitórios
• Aumento da glicemia plasmática	• Estimulação $\alpha$ -adrenérgica
• Frutose	• Jejum
• Manose	• Somatostatina
• Aminoácido (L, K, R, A)	• Diazoxida
• Glucagon	•
• Secretina	•
• Colecistocinina	•
• Íons ( $K^+$ , $Ca^{+2}$ )	•
• Hormônio do crescimento	•
• Hormônios tireoidianos	•
• Sulfonilureias	•
• Atividade parassimpática	•

Adaptado de Guyton e Hall<sup>31</sup>.

A inibição da secreção de insulina é feita por diversos hormônios, como, por exemplo, gastrina, secretina e CCK, e é por essa razão que a ingestão oral de glicose causa maior secreção de insulina do que a glicose aplicada por via intravenosa. As vias neurais para a estimulação de insulina são essencialmente vagais (sistema nervoso autônomo parassimpático) e interagem com receptores colinérgicos muscarínicos presentes nas células  $\beta$ . Durante as refeições, esse estímulo é particularmente importante para as funções digestórias, já que está estreitamente relacionado ao processamento dos nutrientes pelo TGI. De fato, mesmo antes de o alimento ter sido ingerido, a atividade vagal já prepara o TGI para a digestão dos nutrientes, desencadeando a fase cefálica da digestão, que envolve secreções ácidas por parte do estômago, lançamento de suco pancreático no duodeno e secreção de insulina no plasma<sup>27,31</sup>.

### Efeitos desencadeados pela insulina

A insulina é um hormônio anabólico e, por essa razão, age nos tecidos-alvo estimulando a síntese de substâncias. Por exemplo, no fígado e nos músculos esqueléticos a insulina ativa a maquinaria

bioquímica envolvida na síntese de glicogênio, ao passo que no tecido adiposo a insulina conduz à síntese de triacilgliceróis<sup>27,31</sup>.

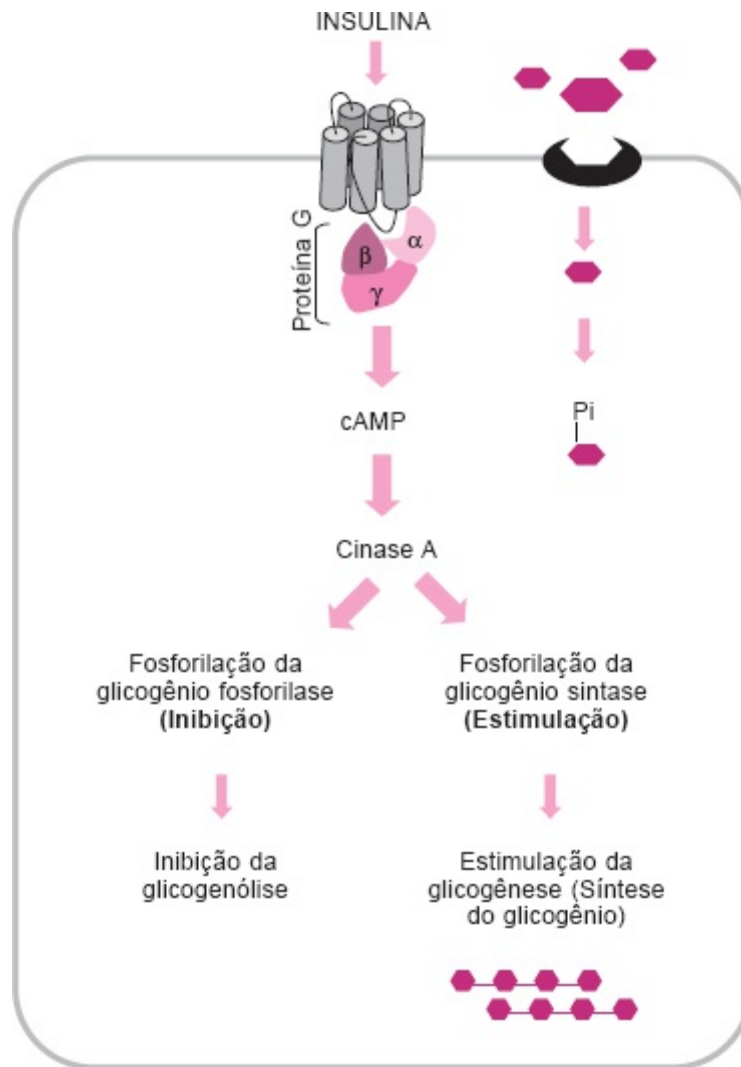
## Fígado

De todos os efeitos anabólicos exercidos pela insulina, um dos mais importantes é a imediata captação de glicose pelo fígado no período pós-prandial e sua conversão em glicogênio. Os mecanismos pelos quais a insulina orchestra a conversão de glicose em glicogênio no fígado seguem a seguinte sequência de eventos: a insulina inativa a enzima fosforilase hepática, responsável pela clivagem do glicogênio; estimulação cinética da enzima glicocinase, enzima que catalisa a fosforilação da glicose no interior dos hepatócitos; redução da gliconeogênese hepática por meio da inibição da captação de aminoácidos precursores de glicose; e aumento da atividade das enzimas envolvidas na síntese de glicogênio, particularmente a glicogênio sintase. O efeito final consiste em aumentar a síntese de glicogênio hepático (Figura 5.46)<sup>27,31</sup>.

Quando a quantidade de glicogênio no hepatócito chega a um limite (5 a 6%), a célula inicia a conversão da glicose excedente em ácidos. Inicialmente, a glicose é convertida em piruvato por meio da via glicolítica e subsequentemente transformada em acetil-coenzima A (acetil-CoA)<sup>11,14</sup>.

O excesso de ATP decorrente da grande oferta de glicose gera uma grande quantidade de íons citrato, um dos intermediários do ciclo de Krebs. O excesso de citrato ativa a enzima acetil-CoA carboxilase, que é necessária para ativar a acetil-CoA, formando assim malonil-CoA e completando a primeira etapa na síntese hepática de ácidos graxos<sup>14,15</sup>.

Os ácidos graxos sintetizados no fígado são acondicionados no interior de lipoproteínas que, por sua vez, são exportadas para o plasma. A insulina atua como ativador da enzima lipoproteína lipase situada nas paredes dos capilares que irrigam o tecido adiposo. Essa enzima interage com a apoproteína das lipoproteínas, promovendo a hidrólise dos triacilgliceróis das lipoproteínas, condição necessária para que os ácidos graxos sejam incorporados aos adipócitos. No interior dos adipócitos, os ácidos graxos são novamente reesterificados, sendo formadas novamente as moléculas de triacilgliceróis<sup>11,14,15</sup>.



**Figura 5.46** Ações da insulina no interior do hepatócito que conduzem à síntese de glicogênio. A insulina acopla-se a seu receptor e dispara o mecanismo de proteína G ligado à adenilciclase, gerando monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) como segundo mensageiro, que, por sua vez, desencadeia e dirige as respostas celulares internas que conduzem à síntese hepática de glicogênio.

### Tecido adiposo

A insulina causa inibição da lipase sensível a hormônio, cuja função é hidrolisar os triacilgliceróis presentes nos adipócitos. Consequentemente, ocorre inibição da liberação de ácidos graxos no plasma. Uma fração da glicose que é internalizada nos adipócitos pelo GLUT4 é convertida em ácidos graxos e também em  $\alpha$ -glicerolfosfato, o elemento que fornece o glicerol que será esterificado aos ácidos graxos para formação do triacilglicerol, que constitui o modo de armazenamento de energia nas células<sup>15</sup>.

### Tecido muscular

A insulina estimula a captação de aminoácidos para o interior do miócito, sobretudo de valina, leucina, isoleucina, tirosina e fenilalanina. A insulina aumenta ainda a tradução de mRNA, o que se reflete em maior quantidade de proteínas intramusculares sintetizadas. Paralelamente, a insulina inibe o catabolismo de proteínas, efeito que pode estar envolvido com a propriedade da insulina de diminuir a degradação proteica intracelular por parte dos lisossomos. Em suma, os efeitos da insulina no tecido muscular levam essencialmente à preservação da massa muscular. De fato, praticamente todo o armazenamento proteico é interrompido quando a insulina não está presente.

No diabetes melito, por exemplo, ocorre intenso catabolismo proteico, evento paralelo à cessação da síntese muscular de proteínas. Uma grande quantidade de aminoácidos é lançada no plasma em função do aumento da atividade catabólica no músculo e é conduzida até o fígado, no qual será utilizada como substrato no ciclo da gliconeogênese. Esse processo explica o aumento da excreção plasmática de ureia observada nessas condições<sup>42</sup>.

### **Degradação da molécula de insulina**

A insulina apresenta meia-vida pequena no plasma, cerca de 5 a 10 min. Uma porcentagem da insulina é degradada nos próprios tecidos-alvo após exercer sua ação nos receptores. Essa via de degradação dá-se por internalização do complexo hormônio-receptor, no qual o hormônio é destruído por enzimas lisossômicas ou citoplasmáticas. Outra via de degradação da insulina é por meio da enzima glutatona insulina transidrogenase, bastante presente no fígado e em menor grau em outros tecidos. Essa enzima quebra as pontes dissulfeto, tornando a molécula de insulina inativa, uma vez que separa a cadeia  $\alpha$  da cadeia  $\beta$ . Separadas, essas cadeias tornam-se substrato para a enzima insulinase, que as digere completamente, mas não é capaz de atuar sobre a molécula de insulina. O fígado é responsável pela inativação e degradação de cerca de 50% da insulina plasmática<sup>11,27</sup>.

## **■ Fisiopatologia do pâncreas endócrino**

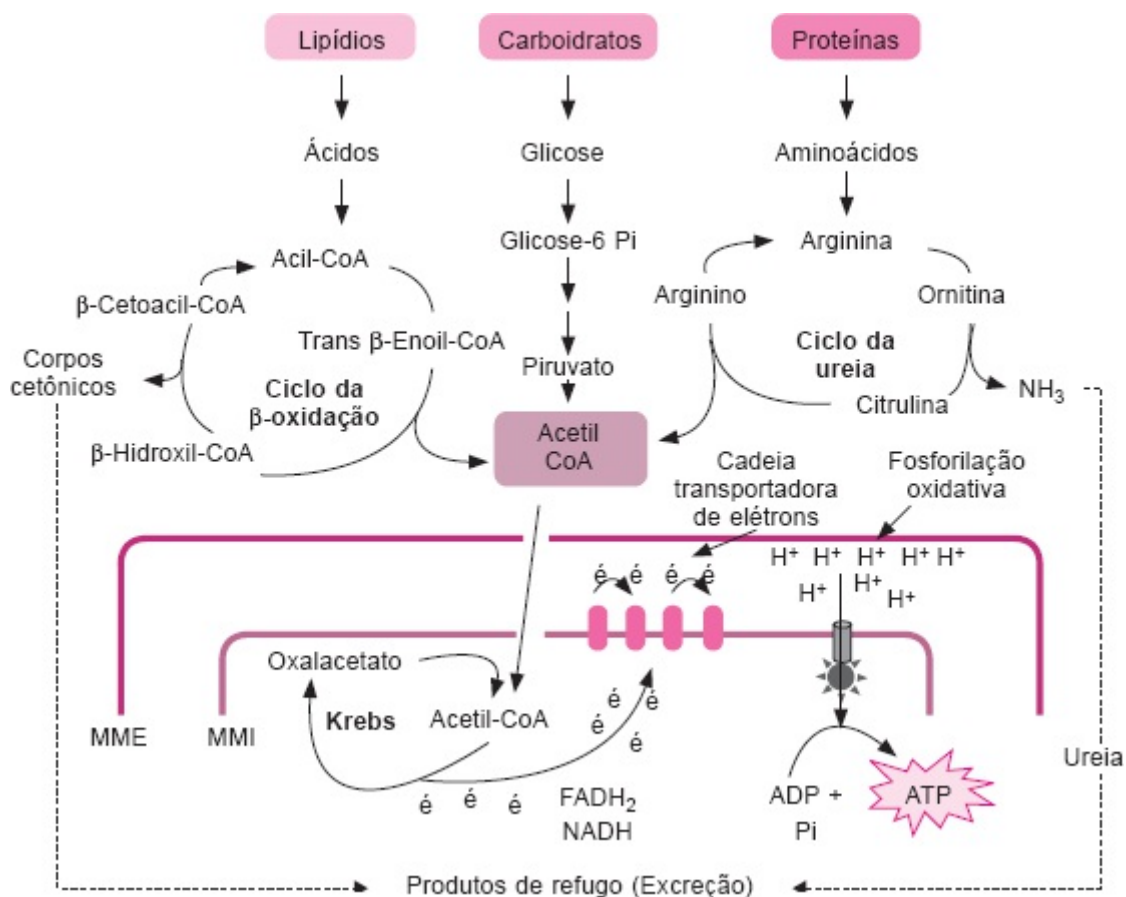
O principal distúrbio envolvendo a insulina é o diabetes melito, morbidade que compõe uma síndrome de etiologia múltipla decorrente da carência de insulina e/ou de sua incapacidade de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica que se reflete no metabolismo dos CHO, lipídios e proteínas. A longo prazo, as alterações metabólicas podem desencadear lesões e falência em órgãos e tecidos, comprometendo gravemente suas funções. O diabetes melito está intimamente associado a lesões cardiovasculares, alterações neuropáticas, oftalmopatias e falência renal. Contudo, o quadro clínico do diabetes melito é bastante variado, dependendo da abrangência e da gravidade das complicações clínicas. O diabetes melito pode ser classificado em dois tipos: diabetes insulina-dependente e não insulina-dependente<sup>42</sup>.

No diabetes insulina-dependente, observa-se destruição total da população de células  $\beta$ -pancreáticas, o que ocasiona dependência absoluta de insulina exógena. Esse tipo de diabetes pode ser decorrente de natureza autoimune ou idiopática. O diabetes insulina-dependente apresenta diversas alterações metabólicas em decorrência da carência absoluta de insulina, sendo a hiperglicemia a primeira delas e a mais evidente nos exames laboratoriais de sangue. A ausência de insulina impede que os tecidos (sobretudo tecidos-alvo da insulina, como músculos, tecido adiposo e fígado) utilizem a glicose como fonte energética, deslocando as vias de obtenção de energia para a oxidação de proteínas e ácidos graxos (Figura 5.47). Ocorre hidrólise dos triacilgliceróis presentes no tecido adiposo, com o objetivo de disponibilizar ácidos graxos para oxidação, e aumenta assim a presença de ácidos graxos no plasma. Proteínas são deslocadas da massa muscular e desaminadas no fígado, seus esqueletos carbônicos são utilizados para a síntese de glicose no ciclo da gliconeogênese, agravando ainda mais a hiperglicemia. A oxidação dos ácidos graxos no ciclo da  $\beta$ -oxidação gera corpos cetônicos como subproduto, reduzindo o pH plasmático e levando à cetoacidose metabólica<sup>39</sup>. Na urina, grandes quantidades de glicose estão presentes, bem como corpos cetônicos e ureia, refletindo o caos metabólico. A hiperglicemia é responsável pela glicação não enzimática de proteínas plasmáticas, sobretudo a hemoglobina. A

glicação consiste na adição de glicose na porção N-terminal da cadeia proteica e dos aminoácidos dentro da cadeia. A adição de glicose à proteína faz-se lentamente e é dependente tanto do tempo de contato entre a glicose e a proteína como também da concentração da glicose. A glicação não enzimática alcança praticamente todos os órgãos e tecidos e é um dos eventos responsáveis pelas complicações crônicas do diabetes melito, que podem ser divididas em três categorias básicas: microangiopatia, macroangiopatia e neuropatia<sup>10,42</sup>.

A neuropatia diabética pode-se manifestar por lesão de nervos periféricos, por exemplo, quando está envolvida a via dos polióis, que consiste na conversão da glicose em seu derivado, o álcool sorbitol, com a presença da enzima aldose redutase. O sorbitol, por sua vez, entra livremente nas células e metaboliza-se muito lentamente, acarretando um acúmulo de sorbitol intracelular. O sorbitol acumula-se na bainha de mielina do tecido nervoso, acarretando mudança na função neural, com alteração na condução de potenciais de ação, mudança na sensibilidade e perda de fibras nervosas. Na vigência do diabetes melito, ocorre aumento da agregação plaquetária, aparecimento de microtrombos, diminuição da vida média das plaquetas, diminuição da atividade fibrinolítica e aumento do fator de von Willebrand, uma glicoproteína com concentração plasmática de 10 mg/l, envolvido no processo de adesão plaquetária<sup>5,42</sup>.

Essa cadeia de eventos facilita a formação de placas de ateromas que podem provocar hipertensão arterial, acidentes vasculares cerebrais, trombozes e infarto do miocárdio. O tratamento do diabetes insulina-dependente consiste na administração de insulina, restaurando assim as vias metabólicas que foram alteradas. O diabetes não insulina-dependente é um tipo de diabetes que se caracteriza por variar de uma predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica. Apresenta algumas (mas não todas) das alterações metabólicas discutidas no diabetes insulina-dependente. Esse tipo de diabetes é causada por dessensibilização dos receptores de insulina nos tecidos-alvo, condição denominada resistência à insulina<sup>14,15</sup>.



**Figura 5.47** Panorama do metabolismo de macronutrientes. Os carboidratos são preferencialmente metabolizados pelas células. São inicialmente convertidos em piruvato na via glicolítica. Subsequentemente, o piruvato é convertido em acetil-coenzima A (acetil-CoA), a molécula que tem acesso ao ciclo de Krebs. Na ausência de carboidratos, a via de obtenção de energia desloca-se para a oxidação dos lipídios, e as proteínas geram subprodutos tóxicos, tais como corpos cetônicos e amônia. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina;  $\text{FADH}_2$  = dinucleotídio de flavina e adenina reduzido; MME = membrana mitocondrial externa; MMI = membrana mitocondrial interna; NADH = dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido.

Nesse caso, ainda que a secreção de insulina ocorra em quantidades adequadas, ela não consegue ativar os seus receptores nos tecidos-alvo, o que resulta na não incorporação de glicose pelas células, levando à hiperglicemia. O diabetes não insulina-dependente pode ser decorrente ainda da baixa capacidade pancreática de secreção de insulina; em ambos os casos a hiperglicemia está presente. O tratamento do diabetes melito não insulina-dependente inclui reeducação alimentar, redução de peso (indivíduos obesos são mais propensos a desenvolver esse tipo de diabetes) e administração de medicamentos capazes de estimular a secreção de insulina, tais como tolbutamida, gliburida, metformina, entre outras<sup>15</sup>.

## ■ Glucagon

O glucagon é secretado pelas células  $\alpha$ -pancreáticas e juntamente com a insulina atua na regulação da glicemia. É um peptídeo linear com 29 resíduos de aminoácidos com peso molecular de 3.500 (Figura 5.48 A e B). A estrutura e a função do glucagon parecem ter sido conservadas na cadeia evolutiva, uma vez que a sequência de resíduos de aminoácidos é idêntica nos diferentes mamíferos. O gene que codifica o glucagon localiza-se no cromossomo 2, apresenta seis éxons e pertence à superfamília dos genes que codificam o peptídeo intestinal vasoativo, a secretina, o GHRH e o peptídeo inibidor gástrico. Inicialmente, o glucagon é sintetizado como um pró-hormônio de peso molecular igual a 18.000<sup>27,29</sup>. Posteriormente, o peptídeo sinal é eliminado, dando origem ao pró-glucagon, que subsequentemente sofre clivagem, dando origem ao glucagon e a dois outros peptídios, o peptídeo relacionado ao glucagon e um peptídeo C terminal. As funções desses dois peptídios não estão plenamente esclarecidas, mas se sabe que nas células L do TGI (que são morfologicamente semelhantes às células  $\alpha$ ) é produzido o pré-pró-glucagon pelo mesmo gene, contudo o processamento produz os peptídios 1 e 2 semelhantes ao glucagon (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*, e GLP-2, *glucagon-like peptide 2*) juntamente com um peptídeo maior denominado glicentina, que apresenta em sua sequência de resíduos de aminoácidos a molécula do glucagon. A partir da glicentina, outro peptídeo denominado oxintomodulina é também formado, cuja função possivelmente está relacionada ao controle das secreções gástricas. Esses peptídios apresentando sequências completas ou parciais da molécula de glucagon podem atuar desencadeando respostas imunes cruzadas, dando origem a anticorpos antiglucagon<sup>4,7</sup>.





### **Regulação da secreção de glucagon**

O maior estímulo para a secreção de glucagon é o jejum, ficando clara a função do glucagon em manter e restaurar a glicemia. Os principais efeitos do glucagon sobre o metabolismo consistem em hidrólise do glicogênio hepático (glicogenólise) e estimulação da gliconeogênese hepática. Tais efeitos têm o propósito de disponibilizar glicose para o organismo. A redução dos níveis plasmáticos de glicose aumenta em muitas vezes a secreção de glucagon por parte das células  $\alpha$ -pancreáticas; em contrapartida, a hiperglicemia atua como um potente inibidor da secreção desse peptídeo. Dietas proteicas, mas sobretudo ricas nos aminoácidos alanina e arginina, são potentes estimuladores da secreção de glucagon. Esse aspecto é similar ao que ocorre com a insulina, que também tem sua secreção aumentada à exposição aos aminoácidos<sup>11,14</sup>.

A resposta da secreção de glucagon secundária a uma dieta rica em proteínas é importante, uma vez que o glucagon tem a função de estimular a gliconeogênese (via de síntese de glicose a partir de compostos não glicídicos, como, por exemplo, os aminoácidos). Nesse caso, esses aminoácidos serão desaminados e seu esqueleto carbônico será convertido em glicose no fígado<sup>9,32</sup>.

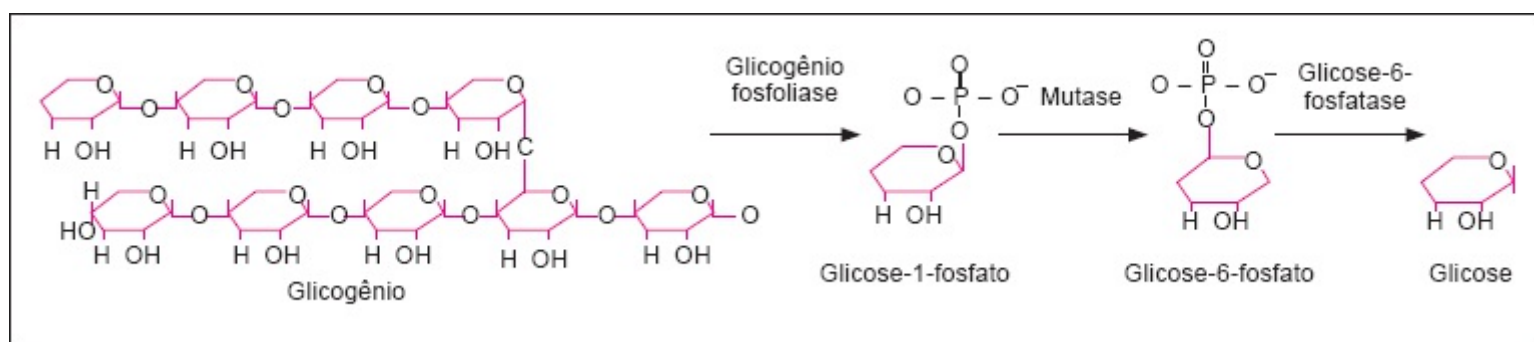
A glicogenólise é o efeito mais significativo e evidente do glucagon. Para que seja desencadeada, o glucagon liga-se a receptores específicos na membrana dos hepatócitos. Esses receptores apresentam natureza glicoproteica e estão acoplados à adenilato ciclase, portanto o segundo mensageiro gerado é o cAMP. Os níveis elevados de cAMP no interior do hepatócito ativam a cinase A, que fosforila a enzima glicogênio fosforilase. Essa enzima é um dímero de subunidades de 97 kDa e existe em duas formas interconvertíveis: fosforilase A (forma fosforilada, forma ativa) e fosforilase B (forma desfosforilada, forma inativa). A fosforilase A responde a hormônios que estão relacionados ao metabolismo energético, tais como adrenalina, noradrenalina, insulina e glucagon. A fosforilase B é transformada em fosforilase A pela fosforilação de um só radical de serina (a serina 14) em cada subunidade<sup>9,32</sup>.

Essa modificação covalente é catalisada pela enzima fosforilase cinase. A ativação da cascata de cAMP por parte do glucagon aumenta os níveis intracelulares de fosforilase A e, em consequência, há uma rápida mobilização do glicogênio (Figura 5.49). A enzima glicogênio fosforilase catalisa a clivagem das ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4 do glicogênio. O processo denomina-se fosforólise, que é uma clivagem de uma ligação por meio do ortofosfato (em contraste com a hidrólise, que se refere à clivagem de ligações bioquímicas por meio da água). A clivagem fosforolítica do glicogênio é energeticamente vantajosa porque a dose liberada já está fosforilada, ao contrário da clivagem por hidrólise, que geraria somente glicose, que, por sua vez, teria de ser posteriormente fosforilada, levando ao gasto de ATP para doação do grupamento fosfato<sup>9</sup>.

Posteriormente, a glicose-1-fosfato deve ser convertida em glicose-6-fosfato. Essa função é desempenhada pela enzima fosfoglicomutase ou fosfogliceratomutase, que muda o grupamento fosfato do carbono 1 da glicose para o carbono 6, regenerando-se ao final da reação. Subsequentemente, a enzima glicose-6-fosfatase remove o grupamento fosfato do carbono 6 da molécula de glicose, tornando a glicose possível de deixar o hepatócito e ganhar o plasma. Sabidamente, o glicogênio do tecido muscular esquelético não está disponível para todo o organismo como o glicogênio hepático, porque as células musculares esqueléticas não dispõem da

enzima glicose-6-fosfatase<sup>9,22</sup>.

Desse modo, o fosfato não pode ser removido do carbono 6 da glicose, e a glicose fosforilada é incapaz de deixar a célula muscular, o que torna o glicogênio muscular fonte de glicose somente para o músculo. A secreção de glucagon é estimulada também na vigência de exercícios físicos: seus níveis plasmáticos aumentam cerca de quatro a cinco vezes. Contudo, a função do aumento do glucagon nessa condição não está plenamente elucidada, já que os níveis glicêmicos não sofrem necessariamente redução. Provavelmente o aumento de aminoácidos circulantes que ocorre durante os exercícios físicos seja o fator que provoque a secreção de glucagon. O glucagon tem ainda a propriedade de aumentar a disponibilidade de ácidos graxos para o organismo, efeito que só ocorre quando as concentrações plasmáticas de glucagon estão bastante elevadas. Nesse caso, o glucagon ativa a lipase das células adiposas, que inicia a clivagem dos triacilgliceróis, liberando ácidos graxos para o plasma<sup>9</sup>.



**Figura 5.49** Sequência que envolve a clivagem do glicogênio hepático. A glicogenólise hepática é fortemente estimulada pelo hormônio pancreático glucagon e tem o propósito de restaurar a glicemia plasmática.

## ► Glândula pineal

### ■ Introdução

A glândula pineal foi inicialmente denominada por Galeno (130 a 200 a.C.) de *konarium* (termo utilizado ainda hoje para algumas das estruturas relacionadas a esse órgão), com base em sua forma de pinha, que em latim foi traduzida para pineal. Como dito anteriormente, também é denominada epífise (aquela que cresce para cima) devido a sua localização. De fato, está situada entre os dois hemisférios cerebrais, acima do aqueduto de Sylvius e abaixo do corpo caloso, na parte anterior e superior dos tubérculos quadrigêmeos e na parte posterior do ventrículo médio, e encontra-se presa por diversos pedúnculos<sup>25</sup>. A pineal constitui uma estrutura fotoceptiva extrarretiniana, é derivada de células neuroectodérmicas e, à semelhança da retina, desenvolve-se a partir de uma invaginação do teto da parede do terceiro ventrículo. Em peixes, anfíbios e nas células que compõem a glândula pineal, os pinealócitos respondem a estímulos luminosos, como a retina. Em mamíferos, a glândula modificou sua capacidade de responder a estímulos luminosos, concentrando-se mais em seu caráter endócrino<sup>45,46</sup>.

Nessa classe de animais, a pineal sofre influência significativa dos ciclos luminosos do ambiente por meio de fibras nervosas que vão da retina a estruturas do diencefalo, que, por sua vez, projetam-se para o simpático, chegando até a glândula pineal, compondo assim um sistema

neuroendócrino. A função fisiológica da glândula pineal é indicar aos diversos órgãos, tecidos e células do organismo se é dia ou noite, ou ainda a estação do ano vigente. Assim o faz por meio da secreção de seu hormônio, a melatonina, cuja produção é modulada pela intensidade de luz do ambiente, o que significa que durante a noite sua secreção é maior. Assim sendo, a pineal atua como mediador entre fenômenos cíclicos do ambiente e regulação de processos metabólicos, como, por exemplo, o ciclo sono-vigília<sup>46,47</sup>.

## ■ Ritmos biológicos

A ocorrência de ritmos está presente na natureza de modo amplo, como o dia e a noite, as estações do ano, os ciclos lunares e as cheias de um rio. Seres vivos apresentam também ritmos, denominados ritmos biológicos, que estão presentes em todos os níveis de organização biológica, dos mais simples aos mais complexos organismos e em todas as fases de seu desenvolvimento. Um ritmo biológico pode ser definido como um evento que se repete periodicamente em um determinado organismo e que ocorre com uma recorrência regular, como, por exemplo, a secreção de um determinado hormônio ou um comportamento como o ciclo sono-vigília<sup>48</sup>.

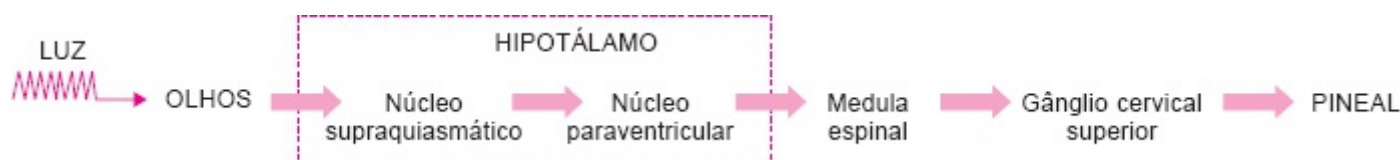
Os ritmos biológicos podem variar quanto à sua frequência de ocorrência. Os ciclos circadianos são aqueles que ocorrem aproximadamente a cada 20 ou 28 h, como o ciclo sono-vigília. Ciclos infradianos são definidos como aqueles de ocorrência em intervalos menores que 20 h, como os pulsos de secreção de insulina. Finalmente, os ciclos ultradianos são aqueles com ciclos maiores do que 28 h, que compreendem, por exemplo, os ciclos menstruais ou a síntese de eritrócitos por parte da medula. Os geradores dos ritmos biológicos são os relógios biológicos, sincronizadores ou *zeitgeibers* (do alemão, *Zeit* = tempo; *geber* = doar). Como os relógios artificiais, os relógios biológicos possuem uma estrutura oscilante (oscilador), estruturas de *output* (os ponteiros do relógio) e estruturas de *input* (mecanismos de ajuste do relógio). No relógio que controla o ciclo do sono-vigília, a estrutura osciladora é o núcleo supraquiasmático (NSQ), ao passo que o mecanismo de *output* é representado pelas flutuações da melatonina no plasma, e as vias de *input* são os feixes retino-hipotalâmicos que possibilitam a sincronização da ritmicidade do NSQ pelas flutuações da luz do ambiente (ciclo claro-escuro)<sup>3,48</sup>. Em condições de ausência do ciclo claro-escuro, como, por exemplo, durante uma longa expedição no interior de cavernas, onde não se tem noção da presença do dia ou da noite, ou, no caso de indivíduos cegos, diversos ritmos biológicos continuam a se expressar durante dias, meses ou anos, dependendo da espécie e das condições experimentais. Esses ritmos são conhecidos como ritmos em livre curso e são a expressão de relógios biológicos endógenos. Nessas condições, o período torna-se ligeiramente diferente daquele exibido em condições naturais, pois não há qualquer sinal ambiental sincronizador. Em condições normais, os feixes retino-hipotalâmicos possibilitam ao ciclo claro-escuro promover arrastamento (ajuste) do NSQ para um período sincronizado (t) de 24 h. Esse processo de alinhamento dos períodos e acrofases dos ritmos biológicos por fatores externos ao relógio chama-se arrastamento ou sincronização externa<sup>3,8</sup>.

## ■ Melatonina

O principal produto de secreção da glândula pineal é o hormônio melatonina (N-acetil-5-triptamina). É um dos indóis sintetizados a partir do triptofano (aminoácido essencial presente, sobretudo, em proteínas de alto valor biológico) e, devido ao seu caráter anfifílico, pode

atravessar facilmente as membranas celulares por difusão passiva. Em consequência, a melatonina não é armazenada no interior do pinealócito e, assim, imediatamente liberada após a sua formação dentro dos capilares sanguíneos que irrigam a glândula pineal. A sequência de eventos que leva à síntese da melatonina se inicia com a ausência da luz. No homem, a luz age como um arrastador ou *zeitgeber* da ritmicidade circadiana, levando ao pico de melatonina sempre no período noturno. A síntese de melatonina inicia-se na ausência da luz e depende necessariamente de uma ativação do sistema nervoso autônomo simpático que deve liberar noradrenalina, que, por sua vez, interage com os receptores adrenérgicos pós-sinápticos  $\beta_1$  e  $\alpha_1$  presentes na membrana plasmática dos pinealócitos<sup>8</sup>.

As vias neurais relacionadas ao controle do metabolismo da glândula pineal originam-se na retina e pelas vias retino-hipotalâmicas projetam-se nas regiões hipotalâmicas periquiasmáticas. As interações neurais entre a glândula pineal e as áreas hipotalâmicas anteriores envolvem o núcleo paraventricular e fibras nervosas pré-ganglionares simpáticas que se projetam em direção aos gânglios cervicais superiores e, pelos ramos carotídeos interno e nervos coronários, ascendem até a pineal (Figura 5.50). Na ausência de luz, a atividade dos nervos coronários noradrenérgicos torna-se mais intensa, paralelamente à sensibilidade dos receptores adrenérgicos  $\beta_1$  e  $\alpha_1$  na membrana dos pinealócitos, que também aumenta<sup>8</sup>.



**Figura 5.50** Esquema mostrando o mecanismo pelo qual a luz leva à secreção de melatonina por parte da glândula pineal.

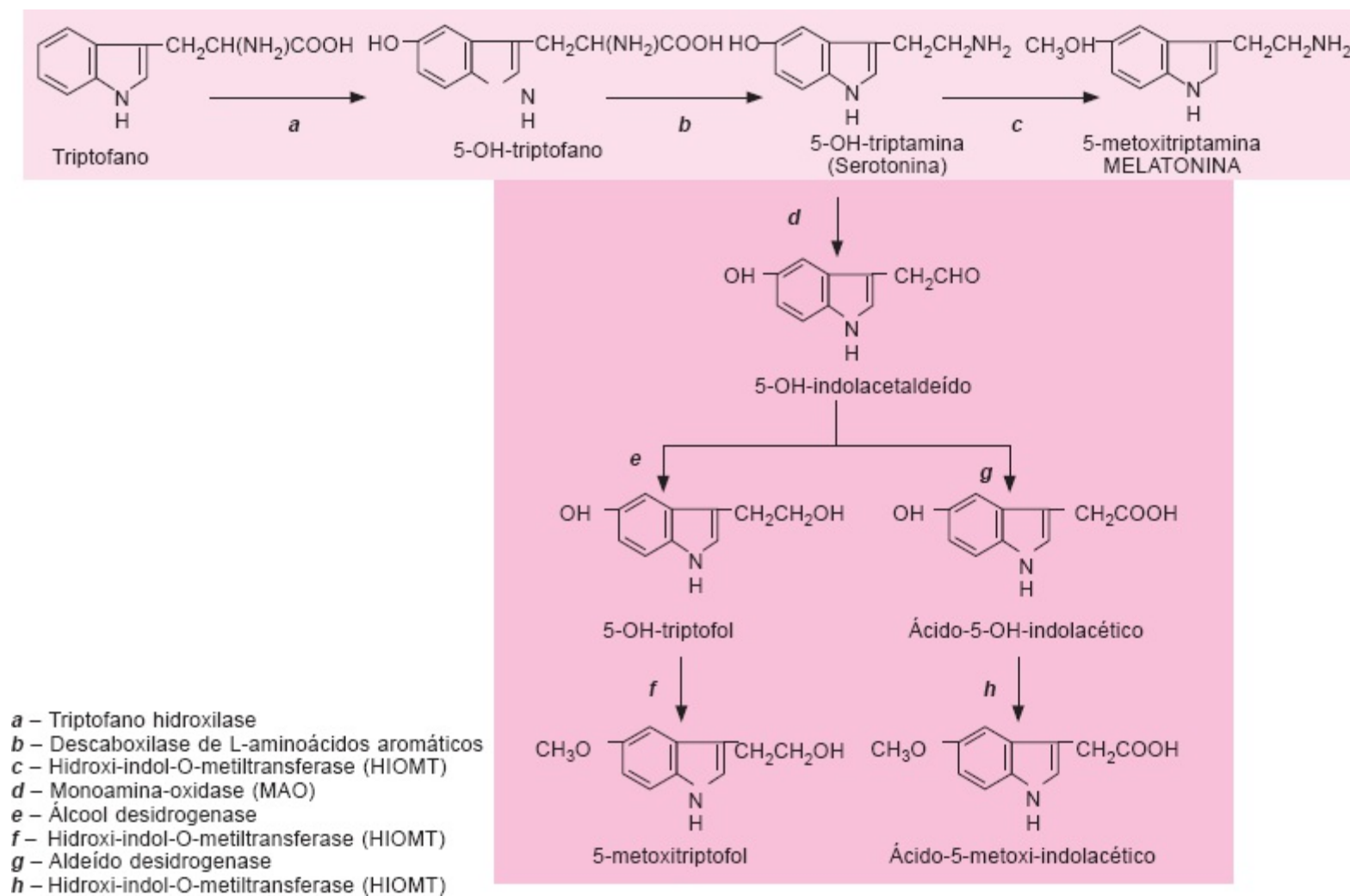
### **Síntese da melatonina e mecanismos de ação**

A noradrenalina liberada pelas terminações simpáticas na ausência da luz interage com seus receptores adrenérgicos  $\beta_1$  e  $\alpha_1$  na membrana dos pinealócitos, disparando a cascata do cAMP. O cAMP inicia a fosforilação de proteínas intracelulares que convertem o triptofano em melatonina, sendo que quatro enzimas distintas se destacam: triptofano hidroxilase, responsável pela conversão de triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP); descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos, cuja função é converter o 5-HTP em serotonina (5-HT); arilalquilamina-N-acetiltransferase, responsável pela transformação da serotonina em N-acetilserotonina (NAS); e finalmente a hidroxí-indol-O-metiltransferase (HIOMT), que promove metilação da NAS, originando a 5-metoxi-N-acetiltriptamina ou melatonina (Figura 5.51). A enzima arilalquilamina-N-acetiltransferase, chave na síntese de melatonina, é dependente de estimulação noradrenérgica e apresenta ritmo circadiano<sup>8,27</sup>.

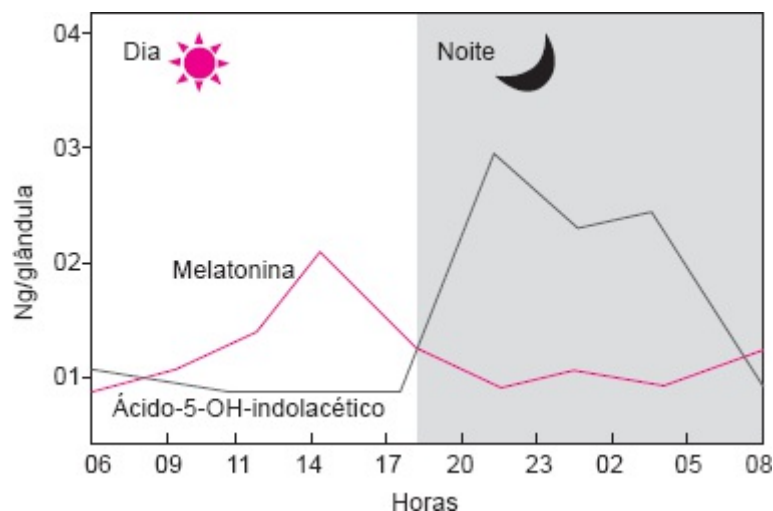
Uma vez que a síntese de melatonina tem o triptofano como precursor, ele então se apresenta em grandes concentrações no interior dos pinealócitos. Durante o dia, na presença da luz ou na ausência de estimulação noradrenérgica, a síntese de melatonina cessa, e o triptofano é transformado em ácido 5-metoxi-indolacético e 5-metoxitriptofol por meio de diversos passos bioquímicos (Figura 5.52). A melatonina atua em diversos tecidos, acoplado-se a seus receptores específicos de sete alças transmembrânicas acoplados à proteína G ( $Mel_{1a}$ ,  $Mel_{1b}$  e  $Mel_{1c}$ ) na membrana das células, podendo ainda atuar em receptores nucleares contrastantes com os demais



hormônios. De fato, demonstrou-se que o receptor nuclear para a melatonina pertence à família dos receptores órfãos RZR-ROR, subtipos  $\alpha$  e  $\beta$ . Além de atuar sobre receptores membranares e nucleares, a melatonina age diretamente modulando a atividade de componentes celulares, tais como a enzima glutationa peroxidase (GPx), que promove dismutação completa do peróxido de hidrogênio, o que explica em parte os efeitos antioxidantes apresentados pela melatonina<sup>46,49</sup>.



**Figura 5.51** Passos enzimáticos envolvidos na síntese de melatonina. Todas as enzimas envolvidas na síntese do hormônio estão demonstradas no processo.



**Figura 5.52** Concentração de melatonina e ácido-5-OH-indolacético (o triptofano é convertido em

melatonina no período noturno, ao passo que, no período diurno, ocorre sua conversão em ácido-5-OH-indolacético, entre outros indóis).

### **Outros efeitos biológicos da melatonina**

A epilepsia refere-se a um distúrbio da atividade elétrica cerebral e é caracterizada pela ocorrência periódica e espontânea de atividade altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais. Muitos estudos cronobiológicos têm sugerido que existe uma relação entre a suscetibilidade das crises nos diferentes períodos do dia<sup>3,50</sup>. Estudos experimentais têm mostrado que a administração crônica de melatonina em ratas induz uma maior afinidade do ácido gama-aminobutírico (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) por seu receptor. Também foi observado em estudos em animais que a eliminação da melatonina circulante, por meio da pinealectomia, diminui e altera o ritmo circadiano dos receptores benzodiazepínicos e aumenta o número de receptores GABA, invertendo seu ritmo circadiano<sup>10</sup>. A administração de melatonina reverte esses efeitos e produz um aumento nos níveis de GABA e serotonina no hipotálamo. Do mesmo modo, estudos em medula espinal têm demonstrado que a melatonina potencializa as correntes induzidas por GABA, hiperpolarizando as células, diminuindo dessa maneira a excitabilidade neuronal. Em paralelo, estudos *in vitro* demonstram que a melatonina causa uma diminuição no influxo de cálcio para o interior da célula, causando uma diminuição da atividade glutamatérgica, diminuindo a resposta excitatória neuronal. O pré-tratamento com melatonina em animais submetidos a abrasamento na amígdala tem um efeito anticonvulsivante, diminuindo a suscetibilidade para a indução de crises. Em estudos clínicos, evidencia-se que a melatonina exerce um papel anticonvulsivo, reduzindo as espículas no traçado eletroencefalográfico e a frequência de crises em pacientes portadores de epilepsia. Uma vez que os medicamentos antiepilépticos usuais têm muitos efeitos colaterais e muitas delas não controlam as crises de modo efetivo<sup>15</sup>, o emprego da melatonina como coadjuvante ao tratamento das epilepsias de difícil controle surge como uma alternativa promissora. A potenciação do complexo receptor GABA-benzodiazepinas, a inibição de receptores glutamatérgicos e seu papel antioxidante fazem da melatonina uma candidata em potencial ou em associação a outros medicamentos clássicos.

## **► Tecido adiposo como órgão endócrino – leptina**

### **■ Introdução**

Nos últimos anos, tem-se visto o tecido adiposo sob uma perspectiva que ultrapassa as funções até então a ele atribuídas, como, por exemplo, reservatório de energia, elemento protetor contra choques mecânicos e perda de calor, entre outras. Diversos estudos mostram que uma gama de substâncias é liberada pelo tecido adiposo amarelo, exercendo ações endócrinas e autócrinas, sendo a leptina uma dessas substâncias<sup>48</sup>. A leptina (do grego *leptos* = magro) é um hormônio de natureza peptídica descoberto em 1994, que apresenta 167 resíduos de aminoácidos e cuja estrutura terciária se assemelha aos membros da família das citocinas, com peso molecular de 16 kDa<sup>51</sup>.

A leptina é transcrita a partir do gene *ob*, que foi originalmente clonado em camundongos. Localiza-se no braço q31 do cromossomo 7 e apresenta mais de 1.500 pares de bases com três éxons<sup>52</sup>. Em seres humanos, a secreção de leptina apresenta um padrão pulsátil, sendo que o pico



da secreção ocorre no período noturno. Os níveis plasmáticos de leptina são diretamente proporcionais à massa de tecido adiposo amarelo, o que evidentemente despertou imenso interesse da comunidade científica no sentido de melhor compreender os mecanismos que conduzem à obesidade<sup>48</sup>. Estudos mostram que as mulheres apresentam níveis maiores de leptina plasmática se comparadas aos homens com mesmo índice de massa corpórea<sup>52</sup>. Além dos adipócitos, outros locais de síntese de leptina são o estômago, a placenta e as glândulas mamárias<sup>53</sup>, com maior produção no tecido adiposo subcutâneo do que no tecido adiposo visceral<sup>54</sup>.

## ■ Leptina e ingestão alimentar

Um dos aspectos de maior interesse da leptina é sua relação com o complexo mecanismo hipotalâmico de fome e saciedade. A fome e a saciedade são controladas por duas classes de neurônios hipotalâmicos situados na porção ventrobasal do hipotálamo (núcleos arqueado, ventromedial e dorsomedial). Os neurônios orexígenos estimulam a ingestão alimentar pela liberação do neuropeptídeo Y (NPY) e do peptídio relacionado à proteína agouti (AGRP, *agouti-related peptide*). Os níveis de NPY encontram-se bastante aumentados durante o jejum, sinalizando claramente que o organismo deve buscar alimentos. Já os neurônios anorexígenos presentes no núcleo arqueado são responsáveis pela síntese e liberação do hormônio estimulante dos  $\alpha$ -melanócitos ( $\alpha$ -MSH, *alpha-melanocyte-stimulating hormone*) a partir de seu precursor, a POMC. A leptina atua na redução da ingestão alimentar pela inibição da liberação de NPY e do AGRP, ao mesmo tempo que estimula o aumento de neuropeptídeos anorexígenos, como, por exemplo, o  $\alpha$ -MSH e o CRH<sup>52</sup>. Assim sendo, enquanto altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar por bloquear o apetite, baixos níveis de leptina levam à hiperfagia. Essa relação foi identificada e inicialmente mostrada em 1994, quando o grupo liderado pelo Dr. O'Rahilly identificou uma mutação *frameshift* no gene da leptina em dois primos paquistaneses<sup>53</sup>. Essa mutação resulta na síntese de uma molécula de leptina não funcional que não é secretada pela célula; em decorrência disso, esses primos que apresentavam peso normal na ocasião de seu nascimento desenvolveram uma obesidade grave e precoce em função da hiperfagia<sup>55</sup>. Posteriormente, modelos experimentais de obesidade confirmaram a relevância da leptina no ganho de peso. Camundongos pertencentes à cepa *ob/ob* (animais que apresentam mutação que interfere na transcrição da molécula de leptina) apresentam ganho de peso três vezes maior se comparados às cepas selvagens *db/db* (animais cuja mutação está presente no receptor de leptina). O perfil *ob/ob* é incapaz de sintetizar leptina, e estudos demonstraram que quando esses animais são tratados com leptina exógena, ocorre redução da hiperfagia e, conseqüentemente, redução do peso corpóreo (Figura 5.53 A e B)<sup>52</sup>.

A deficiência de leptina em seres humanos em decorrência de mutação do gene *ob* é rara; de fato, a maioria dos obesos apresenta níveis plasmáticos elevados de leptina<sup>56,57</sup>, uma vez que a quantidade de leptina é proporcional à massa de tecido adiposo. Sendo assim, imaginou-se a hipótese de resistência à leptina. Essa resistência ao hormônio não envolve falha do receptor, já que apenas uma família com mutação no gene do receptor de leptina foi identificada, sendo três irmãs homozigotas para essa mutação, de modo que se postulou a hipótese de que o acúmulo excessivo de leptina nos obesos levaria ao processo de *down-regulation* dos receptores hipotalâmicos para a leptina. Assim, uma dose supranormal de leptina seria necessária para

desencadear o efeito da saciedade no obeso em função da menor população de receptores<sup>55</sup>.

O comportamento alimentar também interfere nos níveis de leptina. De fato, estudos mostram que períodos de jejum reduzem os níveis de leptina, ao passo que o aumento da ingestão calórica aumenta os níveis de leptina<sup>58</sup>. A relação entre níveis de leptina e nutrientes da dieta permanece controversa, uma vez que estudos mostram que dietas hiperlipídicas podem desencadear aumento da leptina plasmática<sup>59</sup>, enquanto outros mostram redução<sup>60</sup>. Dietas hiperglicêmicas podem causar hiperleptinemia, uma vez que a insulina direciona a captação de glicose por parte do tecido adiposo e sua pronta metabolização em triacilgliceróis<sup>61</sup>. Finalmente, até que o mecanismo de resistência à leptina seja plenamente elucidado, a esperança de utilizá-la como um medicamento capaz de atuar de maneira eficiente no tratamento da obesidade torna-se inviável.

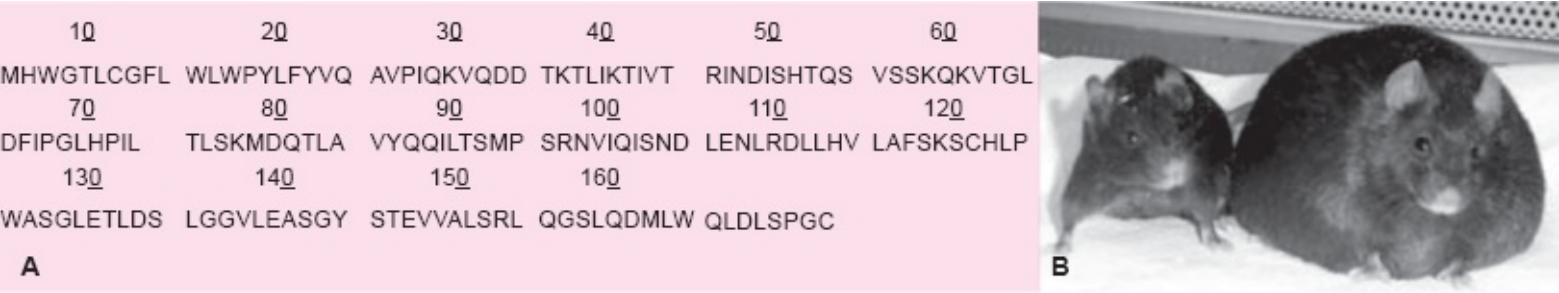
## ■ Mecanismos de ação da leptina

Como qualquer hormônio de natureza peptídica, a leptina liga-se a receptores de membrana. Os receptores de leptina são monoméricos e pertencem à família dos receptores de citocinas da classe I. Existem seis formas conhecidas desse receptor, todas codificadas por um único gene presente no *locus* 1p31 do cromossomo 1. A forma Ob-Rb parece ser a forma predominantemente expressa em neurônios do núcleo arqueado hipotalâmico<sup>61</sup>. Os receptores da classe I de citocinas não apresentam atividade catalítica intrínseca, de modo que atuam de maneira constitutiva acoplados a uma proteína com atividade de tirosina cinase chamada JAK/STAT (cinases Janus [JAK, *Janus kinases*]/transdutores de sinal e ativadores de transcrição [STAT, *signal transducers and activators of transcription*])<sup>62</sup>. O receptor de leptina apresenta um único domínio transmembranar que sofre dimerização no momento em que a leptina se acopla ao domínio extracelular de dois monômeros. Nesse momento, a JAK catalisa a fosforilação dos resíduos de tirosina presentes nos domínios intracelulares do próprio receptor, criando assim locais de interação com proteínas que apresentam fosfotirosina ligadas aos grupos SH<sub>2</sub>. Subsequentemente, proteínas da família STAT (STAT-3, 5 e 6, no caso da leptina, mais especificamente STAT-3) interagem com os resíduos de tirosina fosforilados do receptor, formando dímeros de STAT, que, por sua vez, são fosforilados em seus resíduos de tirosina pela mesma JAK que insere grupos fosfato no receptor de leptina. Uma vez fosforiladas e dimerizadas, as proteínas STAT-3 se deslocam em direção ao núcleo celular, ponto no qual atuam como fatores de transcrição modulando a expressão de genes, gerando assim a resposta celular à leptina<sup>62</sup>, que é a síntese de peptídeos anorexígenos, tais como a PMOC, que, por sua vez, precursora do  $\alpha$ -MSH, um peptídeo com importante função anorexígena no hipotálamo (Figura 5.54 A e B).

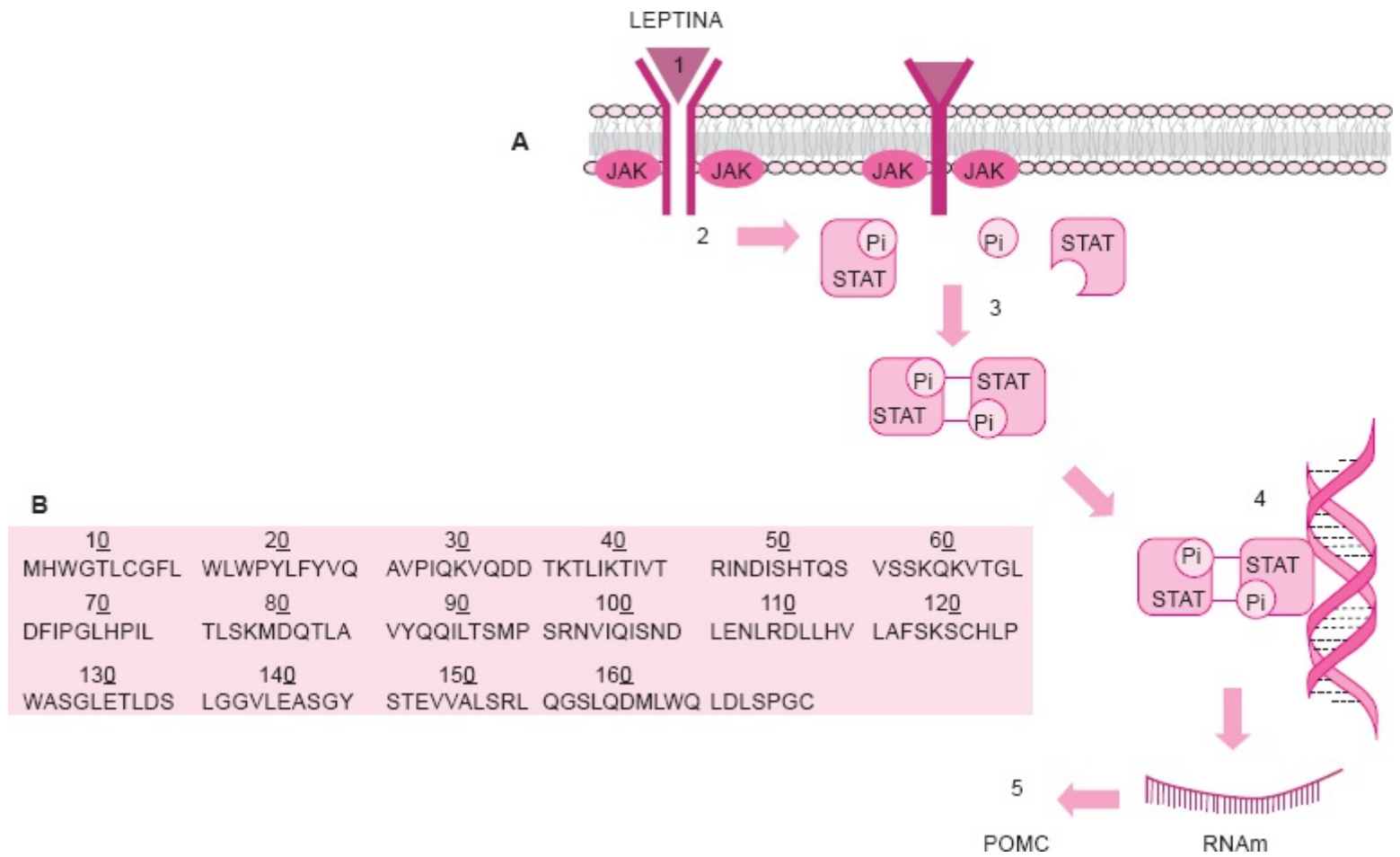
## ■ Efeito termogênico desencadeado pela leptina

Nos adipócitos, a leptina estimula a síntese de proteínas desacopladoras (UCP, *uncoupling proteins*)<sup>63</sup>. Entende-se por desacoplador um elemento que é capaz de bloquear o fluxo de elétrons na cadeia respiratória, diminuindo a eficiência na síntese mitocondrial de ATP. Isso é conseguido por que as UCP atuam como uma via alternativa para o fluxo de elétrons que não a própria bomba de ATP sintase. Essa dissipação de elétrons (energia) pela UCP gera calor e não ATP, daí o efeito termogênico<sup>64</sup>. Cinco moléculas têm sido identificadas como sendo membros da família de proteínas desacopladoras: a UCP1 é a forma clássica das UCP e encontra-se presente no tecido adiposo marrom; a UCP2 distribui-se mais largamente em muitos tecidos, inclusive no sistema

nervoso central e nos músculos esqueléticos; e a UCP3 está relacionada ao consumo de substratos energéticos, sendo regulada pela disponibilidade e metabolismo destes substratos<sup>64,65</sup>.



**Figura 5.53** **A.** Sequência de resíduos de aminoácidos da leptina humana. **B.** Rato *knockout* para o gene que transcreve a leptina: a ausência na síntese ou ação da leptina conduz à obesidade extrema<sup>52</sup>.



**Figura 5.54** **A.** Mecanismo de ação da leptina em neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo. A interação da leptina com seu receptor promove dimerização do receptor. Posteriormente a cinase Janus (JAK) fosforila resíduos de tirosina localizados nas porções citoplasmáticas do receptor. Esses resíduos fosforilados tornam-se suporte para o ancoramento de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT). Os dímeros de STAT interagem com o ácido desoxirribonucleico (DNA), atuando como fatores de transcrição. Os produtos desses genes medulam o comportamento alimentar. **B.** Estrutura da leptina: os resíduos de aminoácidos *em destaque* formam uma ponte dissulfeto entre si. mRNA = ácido ribonucleico mensageiro; Pi = fosfato inorgânico; POMC = pró-opiomelanocortina.

A UCP1 presente no tecido adiposo está relacionada à termogênese, enquanto UCP2 e UCP3 estão envolvidas na prevenção da geração de ânions superóxidos e na regulação do ciclo de

ácidos graxos no interior das mitocôndrias<sup>65</sup>. As funções da UCP4 e da UCP5 não foram plenamente elucidadas e estão presentes no tecido neural, provavelmente para proteger da ação deletéria de  $O_2^-$  em função da alta taxa metabólica desse tecido<sup>66</sup>.

## ■ Leptina e mecanismo de adaptação a períodos prolongados de privação de alimentos

A leptina está intimamente associada à regulação do peso corporal. No entanto, diversos fatores indicam sua possível relação como elemento modulador da atividade metabólica durante longos períodos de jejum. A privação de alimentos desencadeia redução dos níveis plasmáticos de leptina, o que leva a um ajuste neuroendócrino do metabolismo. De fato, o jejum prolongado desencadeia hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), aumentando a secreção de cortisol no sentido de disponibilizar as reservas energéticas. Diversos estudos mostram que a leptina é capaz de inibir a liberação de CRH, estabelecendo, assim, uma evidência molecular de que a leptina atua no HHA<sup>58,67</sup>. No jejum prolongado, observam-se ainda menores quantidades circulantes de hormônios tireoidianos, reduzindo assim a taxa de metabolismo basal para economizar energia. Legradi *et al.*<sup>68</sup> mostrou que a leptina inibe a supressão da atividade de TRH durante o jejum prolongado em ratos. Esse ajuste metabólico frente ao jejum prolongado tem como propósito capacitar o organismo a sobreviver em condições extremas geradas pela privação de alimentos. Outra resposta adaptativa que envolve a leptina é a supressão da capacidade reprodutiva durante períodos de jejum prolongado, gravidez ou lactação<sup>58</sup>. Acredita-se que a leptina cumpra a função de sinalizar ao cérebro que os estoques de energia na forma de tecido adiposo são suficientes para manter a reprodução. De fato, camundongos com perfil genético *ob/ob* apresentam infertilidade, que pode ser revertida por meio da administração de leptina<sup>58</sup>. Além disso, a administração de soro antileptina aplicado no ventrículo cerebral de ratas conduz à supressão dos pulsos de LH e interrupção do ciclo estral desses animais<sup>69</sup>. Yu *et al.*<sup>70</sup> mostraram que baixas doses de leptina levam à liberação do GnRH em hipotálamo de ratos, assim como à liberação de LH e de FSH por parte da hipófise. De fato, há expressão de receptores *ob-rb* na hipófise e nos ovários, sugerindo que essas regiões sejam órgãos-alvo para as ações da leptina. Além disso, regiões hipotalâmicas implicadas no comportamento reprodutivo apresentam receptores *ob-rb* indicando a estreita relação entre reprodução e leptina<sup>62</sup>.

## ► Referências bibliográficas

1. Moore K, Perseaud TVN. Embriologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
2. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia básica: texto e atlas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
3. Aires MM. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
4. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al. Williams Textbook of Endocrinology. Japão: Igaku-Shoin/W. B. Saunders Company; 1985.
5. Maciel RM, Mendonça EM, Saad JA. Endocrinologia. São Paulo: Atheneu; 2007.
6. Junqueira LCU, Carneiro J. Biologia celular e molecular. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
7. Lehninger AL, Cox N. Princípios de bioquímica. São Paulo: Sarvier; 2004.
8. Petroianu A, Coronho V, Santana EM et al. Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.



9. Despopoulos A, Silbernag S. Fisiologia: texto e atlas. São Paulo: Artmed; 2003.
10. Ganong FW. Fisiologia médica. Nova York: McGraw Hill; 2006.
11. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Harper – Bioquímica ilustrada. Nova York: McGraw Hill; 2008.
12. Brasilino MC. Tratado de tireoide e paratireoides. Rio de Janeiro: Rúbio; 2007.
13. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Envolvidas na organificação tireoidiana do iodo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48(1):2004.
14. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM et al. Fisiologia. São Paulo: Elsevier; 2004.
15. Rang HP, Riter JM, Flower R. Farmacologia. São Paulo: Elsevier; 2007.
16. Katzung BG. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
17. Hodgson MC, Shen HC, Hollenberg AN et al. Structural basis for nuclear receptor corepressor recruitment by antagonist-liganded androgen receptor. Mol Cancer Ther. 2008;7(10):3187-94.
18. Pinto WJ, Guida-Cardoso SM, Areas MA. Fisiologia dos adrenoceptores cardíacos. Rev Ciên Med. 2005;14(77-96).
19. Klug A. Zinc finger peptides for the regulation of gene expression. J Mol Biol. 1999;293:215-18.
20. Elrod-Erickson M, Benson TE, Pabo CO. High-resolution structures of variant Zif268-DNA complexes: implications for understanding zinc finger-DNA recognition. Structure. 1998;6:451-64.
21. Iuchi S. Three classes of C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> zinc finger proteins. Cell Mol Life Sci. 2001;58:625-35.
22. Voet D, Voet JG. Bioquímica. Artmed: São Paulo; 2007.
23. Strosberg D. Biotechnology of beta-adrenergic receptors. Pathol Biol. 1992;40(8):767-72.
24. Kurose H, Isogaya M, Kikkawa H et al. Domains of beta1 and beta2 adrenergic receptors to bind subtype selective agonists. Life Sci. 1998;62(17-18):1513-17.
25. Raw I, Lee PH. Integração e seus sinais. São Paulo: Fundação Editora da Unesp; 1999.
26. Machado A. Neuroanatomia funcional. São Paulo: Atheneu; 2000.
27. Horacio E, Cingolani A, Houssay B. Fisiologia humana de Houssay. 7ª. ed. São Paulo: Artmed; 2003.
28. Hansen JT, Koeppen BM. Netter's atlas of human physiology. Nova York: Elsevier; 2002.
29. Greenspan FS. Endocrinologia básica e clínica. Nova York: McGraw Hill; 2006.
30. Ferraz-de-Souza B, Achermann JC. Disorders of adrenal development. Endocr Dev. 2008;13:19-32.
31. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª. ed. São Paulo: Elsevier; 2006.
32. Arey BJ. Allosteric modulators of glycoprotein hormone receptors: discovery and therapeutic potential. Endocrine; 34(1-3):1-10. 2008.
33. Svensson LA, Bondensgaard K, Norkov-Lauritsen L et al. Crystal structure of a prolactin receptor antagonist bound to the extracellular domain of the prolactin receptor. J Biol Chem. 2008;283(27):19085-94.
34. McNelly AS, Chard T. Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle. Clin Endocrinol (Oxf). 1974;3:105-12.
35. Laufer N, Botero Ruiz W, DeCherney AH et al. Gonadotropin and prolactin levels in follicular fluid of human ova successfully fertilized *in vitro*. J Clin Endocrinol Metab. 1984;58:430-4.
36. Hricik DE, Sedor JR, Ganz MB. Segredos em nefrologia. São Paulo: Artmed; 2001.
37. Medeiros-Neto GA, Knobel M, De Groot LJ. Genetic disorders of the thyroid hormone system. In: Baxter JD, Melmed S, New MI. Genetics in endocrinology. Nova York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 375-402.
38. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzimas envolvidas na organificação tireoidiana do iodo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48(1).
39. Sanches Rubi IG, Knobel M, Nascimento AC et al. Hipotireoidismo congênito: recentes avanços em genética molecular. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002;46(4):391-401.

40. Pinto WJ, Areas MA, Marialva JE et al. Topologia das principais proteínas envolvidas na síntese de hormônios tireoidianos. *Scientia Medica, Porto Alegre. Out./dez. 2009*;19(4):192-201.
41. Pinto WJ, Areas MA, Marialva JE et al. Topologia do simportador tireoidiano sódio/iodeto. *Rev. Ciênc. Méd., Campinas. Jan./dez., 2010*;19(1-6):53-63.
42. Filho GB. *Bogliolo: patologia geral*. 3<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
43. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. Elsevier; 2007.
44. Buchs AE, Sasson HG, Cerasi E. Characterization of GLUT5 domains responsible for fructose transport. *Endocrinology*. 2008;139(3).
45. Wajchenberg BL. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44(1):13-20.
46. Poirel C. Circadian chronobiology of epilepsy: murine models of seizure susceptibility and theoretical perspectives for neurology. *Chronobiologia*. 1991;18(1):49-69.
47. Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm*. 1987;70(1-2):117-24.
48. Acuña-Castroviejo D, Lowenstein PR, Rosenstein R et al. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: disruption by pinealectomy. *J Pineal Res*. 1986;3(2):101-9.
49. Castroviejo DA, Rosenstein RE, Romeo HE et al. Changes in gamma-aminobutyric acid high affinity binding to cerebral cortex membranes after pinealectomy or melatonin administration to rats. *Neuroendocrinology*. 1986;43(1):24-31.
50. Morton DJ. Effect of *in vivo* anticonvulsant drugs on pineal gland indol metabolism organ culture. *Biochem Pharmacol*. 1986;35(6):1049-50.
51. Mistry AM, Swick AG, Romsos DR. Leptin rapidly lowers food intake and elevates metabolic rates in lean and ob/ob mice. *J Nutr*. 1997;127:2065-72.
52. Zanesco GRMA. Leptina, grelina e exercício físico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(1):25-33.
53. Nishi Y, Isomoto H, Uotani S et al. Enhanced production of leptin in gastric fundic mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2005;11(5):695-9.
54. Considine RV, Cooksey RC, Williams LB et al. Hexosamines regulate leptin production in human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3551.
55. Adriane M, Rodrigues HL, Radominski SRB. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(4):398-409.
56. Carlsson B, Lindell K, Gabrielsson B et al. Obese (ob) gene defects are rare in human obesity. *Obes Res*. 1997;5:30-5.
57. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-5.
58. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. *Diabetes*. 2002;51(4):1005-15.
59. Åhrén B, Mansson S, Gingerich RL et al. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol*. 1997;273(1):113-20.
60. Yannakoulia M, Yannakouris N, Bluher S et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1730-6.
61. Agus MSD, Swain JF, Larson CL et al. Dietary composition and physiologic adaptations to energy restriction. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(4):901-7.
62. André B, Negrão JL. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônio. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44(3):205-14.



63. Lício AV. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese – Implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):165-76.
64. Boschini RP, Garcia Júnior JR. Regulação da expressão gênica das UCP2 e UCP3 pela restrição energética, jejum e exercício físico. *Rev Nutr.* 2005;18(6):753-64.
65. Erlanson-Albertson C. The role of uncoupling proteins in the regulation of metabolism. *Acta Physiol Scand.* 2003;178:405-12.
66. Porter RK. Mitochondrial proton leak: a role for uncoupling proteins 2 and 3? *Biochem Biophys Acta.* 2001;1504:120-7.
67. Heiman ML, Ahima RS, Craft LS et al. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology.* 1997;138:3859-63.
68. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS et al. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology.* 1997;138:2569-76.
69. Carro E, Pinilla L, Seoane LM et al. Influence of endogenous leptin tone on the estrous cycle and luteinizing hormone pulsatility in female rats. *Neuroendocrinology.* 1997;66:375-7.
70. Yu WH, Kimura M, Walczewska A et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:1023-8.



# Alterações Hormonais no Exercício

Renata Alves Caruba, Gabriela Andrello Paschoal e Andréia Naves



## ► Introdução

A importância do sistema endócrino na regulação de processos e funções fisiológicas no esporte tem sido alvo de estudo desde o ano de 1904. Com o avanço tecnológico, tornou-se possível a realização de mensurações hormonais com maior precisão, fazendo o número de pesquisas sobre a influência do sistema endócrino no esporte e no exercício aumentar consideravelmente<sup>1</sup>.

Sabe-se que diversos fatores podem afetar a resposta hormonal no estímulo ao exercício. São alguns deles: fatores pessoais (gênero, idade, raça etc.), ambientais (temperatura, umidade, altitude), nutricionais e do próprio exercício<sup>1</sup>.

As alterações hormonais secundárias ao exercício físico podem ocorrer em decorrência de fatores como<sup>1</sup>:

- **Intensidade:** a intensidade do exercício pode exercer profunda influência sobre a dinâmica hormonal, sendo que a maioria dos hormônios se mantém elevada após a prática de exercício intensa
- **Duração:** grande parte dos hormônios apresenta mudanças relacionadas ao tempo durante o exercício físico
- **Volume:** entende-se por volume de exercício o produto da intensidade com a duração deste
- **Modalidade/tipo:** as diferentes modalidades de exercício físico afetam de maneira distinta as

alterações hormonais relacionadas com a prática de atividade física

- **Status de treinamento inicial:** de modo geral, indivíduos destreinados que praticam um exercício de alta intensidade terão alterações endócrinas mais profundas que indivíduos treinados
- **Frequência de treinamento e *overtraining*:** ambos exercem impactos consideráveis sobre as concentrações de diversos hormônios
- **Duração da prática:** pesquisas indicam que ocorrem mudanças relacionadas com o tempo da prática de atividade física sobre os níveis hormonais basais ou de repouso.

Desse modo, fica clara a compreensão de que o exercício físico serve de estímulo para liberação ou inibição da secreção de diversos hormônios. Neste capítulo serão abordadas as alterações hormonais que ocorrem durante o treinamento físico de força e *endurance*.

## ► Alterações hormonais no exercício de força

### ■ Regulação aguda ao exercício de força

Ao início da sessão do treinamento de força, ocorrem alterações na dinâmica hormonal, com aumento nos níveis de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*), testosterona, fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*) e insulina; e diminuição da produção de citocinas e cortisol. Ao interagir com genes e receptores de suas células-alvo, esses hormônios provocam um aumento da síntese de IGF que, por sua vez, estimula a síntese proteica e, assim, a sua agregação<sup>2</sup>.

Contudo, especula-se que as diferenças de gêneros encontradas nas respostas esteroidais ao exercício podem refletir em diferenças na secreção dos hormônios pelas gônadas e glândula adrenal. Homens produzem testosterona e di-hidrotestosterona em quantidade muito maior que as mulheres. Elas, por sua vez, maior de progesterona e estrogênio<sup>1</sup>.

Essas diferenças hormonais podem, ainda, exercer efeitos diretos sobre o consumo de substratos energéticos durante a atividade física. Sugere-se que a progesterona e o estrogênio possam aumentar a lipólise e/ou a restrição da produção e utilização de glicose<sup>3</sup>.

A seguir, listaremos os hormônios cujos níveis encontram-se aumentados durante a prática de exercício de força.

#### **Hormônio do crescimento**

O exercício físico é um potente estimulante fisiológico da secreção pituitária do GH, sendo que, após aproximadamente 10 min do início do treinamento físico, seus níveis plasmáticos sobem, com pico em aproximadamente 30 min e aumento proporcional à intensidade do exercício. O mecanismo pelo qual esse fato ocorre é que o exercício de força estimula a produção de opiáceos endógenos, que, por sua vez, inibem a produção de somatostatina pelo fígado, um hormônio que diminui a liberação de GH<sup>1,4,5</sup>.

Foi relatado que indivíduos destreinados apresentam maior liberação de GH do que indivíduos treinados, sendo que esse aumento ocorre mais rapidamente do que em indivíduos treinados. Especula-se que essa diferença na liberação de GH durante a prática de exercício físico aconteça

em decorrência do fato de que os indivíduos treinados necessitam de menor taxa de síntese tecidual do que os indivíduos destreinados<sup>5</sup>.

Contudo, existem alguns outros fatores que podem interferir na resposta do GH ao exercício. Foi demonstrado que os níveis circulantes de GH aumentam com o acúmulo de lactato no músculo. Também, sabe-se que uma refeição rica em gorduras (importante estimulador da liberação de somatostatina pelos tecidos gastrintestinais) pode inibir a magnitude da resposta do GH ao exercício. Ainda, alguns estados patológicos, como obesidade e síndrome do ovário policístico (SOP), são conhecidos por atenuarem a resposta do GH ao treinamento<sup>6</sup>.

O GH apresenta picos de produção em certos momentos do ciclo circadiano. Nota-se que a maior amplitude dos pulsos de GH ocorre durante o horário do sono, por volta das 2 h da manhã. Assim, observa-se a importância da realização de um sono adequado na recuperação corporal entre as sessões de treinamento físico<sup>6,7</sup>.

É notório como o GH e seu principal mediador *downstream*, o IGF-I, desempenham um papel crítico na manutenção, formação e regeneração de músculos esqueléticos. O GH é o principal fator estimulante para síntese e circulação endócrina, periférica e local de IGF-I. Observa-se que ocorrem correlações positivas entre os níveis circulantes de IGF-I e da secreção de GH com os índices de aptidão física<sup>4</sup>.

Todavia, os efeitos do GH sobre o metabolismo, a composição corporal e a diferenciação tecidual são independentes do IGF-I<sup>6</sup>.

Entre os benefícios do GH relacionados ao treinamento de força estão: aumento da capacidade de captar aminoácidos pelas células e, assim, da síntese proteica; redução no catabolismo; aumento da utilização de lipídios e diminuição da utilização de glicose para obtenção de energia; e estímulo ao crescimento tecidual, de cartilagens, ossos e colágeno (no músculo esquelético e tendão)<sup>5,8-10</sup>.

### **Fator de crescimento similar à insulina I**

O IGF-I é um polipeptídeo insulínico composto de aproximadamente 70 aminoácidos cuja forma endócrina é secretada pelo fígado por um mecanismo GH-dependente. Também atua por meio de mecanismos parácrino e autócrino, que são apenas parcialmente regulados pelo GH<sup>6,11</sup>.

Os determinantes do aumento dos níveis circulantes de IGF-I em resposta ao exercício ainda não foram totalmente compreendidos. Uma possibilidade para esse aumento parece ser o mecanismo clássico do aumento da secreção de IGF-I hepático por consequência da resposta à estimulação do GH sobre o ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) das células hepáticas. Todavia, sugere-se que o acréscimo de IGF-I induzido pelo exercício não seja totalmente justificado pelo aumento do GH. Como notado anteriormente, o aumento significativo do GH ocorre somente no exercício de força de alta intensidade, enquanto o aumento dos níveis de IGF-I acontece tanto em exercícios de alta como de baixa intensidade. Ainda, os níveis circulantes de IGF-I alcançam seu pico antes do GH (pico de IGF-I: 10 min após o início do exercício, enquanto o GH atinge seu pico aos 30 min)<sup>6,11</sup>.

Também, observa-se que o aumento nos níveis séricos de IGF-I secundário à síntese *de novo* pelo fígado ocorre muitas horas após a administração de GH endógeno. Além disso, foi demonstrado que o exercício físico leva a aumentos nos níveis de IGF-I mesmo em indivíduos que apresentam insuficiência pituitária<sup>1</sup>.

Foi demonstrado que o treinamento de força leva a uma ampliação na quantidade de receptores

de IGF-I e, também, a uma maior liberação desse hormônio pelos músculos<sup>11</sup>.

A ativação da síntese proteica secundária ao IGF-I ocorre por meio de uma série de reações em forma de cascata de ativação. Ao ligar-se ao seu receptor, o IGF-I ativa a proteína fosfoinositol 3-cinase (PI3K), que então ativa a proteína cinase B (PKB). Ao ser ativada, ela se torna capaz de fosforilar e assim inativar as enzimas glicogênio sintase cinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), fator de transcrição *forkhead* (FOXO) e tuberina (TSC2). A inativação das enzimas citadas provoca aumento na transdução de diversas proteínas e inibição de fatores de transcrição, responsáveis por estimular a síntese de proteínas<sup>11</sup>.

Conforme dito anteriormente, assim como o GH, o IGF-I desempenha um importante papel na formação, manutenção e regeneração muscular. Estudo aponta que é possível aumentar a força muscular, o desempenho e o consumo máximo de oxigênio ( $V_{O_2 \text{ máx}}$ ) sem alterações no IGF-I circulante, indicando que o efeito do exercício no músculo esquelético é mediado mais pelas vias parácrina/autócrina de IGF-I que pela endócrina<sup>4</sup>.

## Insulina

Durante o treinamento de força, ocorre um aumento de insulina paralelo ao aumento de IGF-I. A insulina estimula o aumento da síntese proteica, da transcrição de genes e do crescimento celular, além de favorecer a hipertrofia muscular<sup>12</sup>.

Assim como o exercício, a insulina estimula a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4, *glucose transporter 4*), o transporte de glicose, a síntese de glicogênio e a síntese proteica no músculo esquelético. Foi levantada a hipótese de que o exercício e a insulina utilizam cascatas de sinalização similares. Tanto os fatores relacionados ao treinamento físico como a insulina estimulam mensageiros de sinalização celular que, por sua vez, estimulam proteínas cinases citoplasmáticas que ativam a proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Uma vez ativada, a MAPK fosforila as proteínas MKK4/7, MKK3/6 e MEK1/2, que estimulam a produção de proteínas cinases e fatores de transcrição que induzem um aumento da transcrição gênica para a síntese proteica<sup>12</sup>.

Outro mecanismo pelo qual a insulina regula a síntese proteica é a via AKT/mTOR. A insulina ativa a AKT (proteína cinase B [BKP; *protein kinase B*]), que, por sua vez, fosforila o mTOR (proteína cinase-alvo da rapamicina em mamíferos). Uma vez ativada a via AKT/mTOR, ocorre a ativação de uma cascata com vários outros reguladores-chave da síntese proteica. Reporta-se que essa via é a mais importante para promoção da hipertrofia, e que o IGF-I também estimula a ativação desta<sup>13-19</sup>.

## Testosterona

A testosterona é um dos hormônios androgênico-anabólicos mais potentes, estando presente em quantidades dez vezes maiores em homens do que em mulheres. É de significativa importância no treinamento de força, em que ocorre o aumento da liberação de testosterona sérica<sup>5,10,20</sup>.

No exercício de força, seus efeitos estão associados ao acúmulo de proteínas nos músculos e, assim, ao desenvolvimento de massa muscular e hipertrofia<sup>5,10,20</sup>. Também, evidencia-se que as mudanças corporais que ocorrem com o envelhecimento (diminuição da massa magra e aumento de massa adiposa) sejam decorrentes da diminuição da produção de testosterona<sup>21</sup>.

Essas ações da testosterona são moduladas por meio da interação da testosterona com o receptor intracelular androgênico. Desse modo, reporta-se que o aumento do tamanho da fibra muscular e o ganho de força no exercício secundários ao aumento dos níveis séricos de



testosterona são dependentes do número de receptores celulares<sup>20,22</sup>.

Contudo, o mecanismo exato pelo qual a testosterona regula o metabolismo muscular não foi totalmente esclarecido. Sabe-se que o exercício físico de força estimula a transcrição gênica para codificação do IGF-I. Contudo, especula-se que o aumento desse peptídeo insulínico se deva à elevação dos níveis de testosterona<sup>21</sup>.

## ► Alterações hormonais no exercício de endurance

### ■ Cortisol e testosterona

O cortisol é um hormônio glicocorticoide que é secretado a partir de um estímulo estressante, como, por exemplo, durante a atividade física, contusão em alguma parte do corpo ou acontecimentos que coloquem o indivíduo em perigo. A partir dessas situações, impulsos nervosos são enviados ao hipotálamo, o que resulta na produção do fator de liberação de corticotrofina (CRF, *corticotropin-releasing factor*), o qual chega à hipófise anterior, estimulando a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), que, presente na corrente sanguínea, chega até o córtex suprarrenal, no qual será produzido o cortisol. Esse hormônio apresenta função catabólica e exerce um importante papel no equilíbrio eletrolítico e no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, além de demonstrar efeito anti-inflamatório<sup>23</sup>.

A testosterona, principal hormônio sexual masculino, é produzida no organismo quando suas concentrações estão baixas. O hipotálamo secreta o fator de liberação de gonadotrofina (GnRF, *gonadotropin-releasing factor*), o qual estimula a liberação do hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), que, por sua vez, estimula as células de Leydig nos testículos a produzirem e liberarem testosterona. As glândulas suprarrenais também são capazes de secretar testosterona, porém em baixas concentrações. Nas mulheres, além da produção pela glândula suprarrenal, os ovários também têm capacidade de produção, mas em quantidades bastantes inferiores se comparadas aos homens. Esse hormônio apresenta função anabólica (crescimento de ossos, músculos e quase todos os órgãos) e androgênica (características sexuais masculinas)<sup>24</sup>.

O efeito antagonista desses hormônios possibilita que a relação testosterona/cortisol seja empregada de maneira a monitorar o treinamento físico, indicando o nível de estresse imposto por ele. Quando essa razão está aumentada, ou seja, quando a concentração de testosterona é maior do que a de cortisol, tem-se o indicativo de um resultado positivo em relação ao treinamento; já seu decréscimo mostra que o método empregado mostra-se como estressor intenso para o organismo<sup>25</sup>.

Sabe-se que a resposta hormonal está diretamente relacionada ao trabalho total do atleta, e a correlação entre a *performance* e a secreção de hormônios é estabelecida posteriormente ao efeito hormonal exercido no tecido muscular<sup>26</sup>.

Alguns estudos mostram que os níveis tanto de cortisol como de testosterona são alterados de maneira dependente da duração e da intensidade do exercício realizado. Quando o treinamento consiste em uma série de exercícios de alta intensidade e curta duração ou trabalho de força, os níveis de testosterona encontram-se aumentados<sup>27</sup>.

A elevação da concentração de testosterona plasmática é consequência de a atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal estar aumentada durante o exercício físico<sup>28</sup>. Um estudo realizado por Simões *et al.* com corredores velocistas e fundistas analisou a razão de testosterona/cortisol, mostrando que a concentração de testosterona pode auxiliar na recuperação



mais rápida do atleta entre as sessões de treinamento, o que possibilita a realização de um determinado volume de treinamento específico<sup>29</sup>. A partir desses dados, é possível presumir que o controle da resposta desse hormônio pode demonstrar um efeito positivo da carga de treinamento aplicada, portanto, se a testosterona estiver inibida por períodos extensos, pode-se comprometer a recuperação do atleta<sup>27</sup>.

Mesmo sabendo que a testosterona está envolvida na recuperação do atleta, vemos que, durante exercício físico intenso e de longa duração, a produção de testosterona diminui, ao contrário da concentração de cortisol, que se encontra aumentada<sup>28</sup>, conforme demonstrou um estudo de Nindl *et al.*<sup>30</sup>, o qual avaliou as concentrações plasmáticas de hormônio luteinizante, testosterona total e livre e cortisol de atletas em treinamento de *endurance*, o que nos leva a concluir que, quanto maior a duração do exercício, maior o risco de degradação proteica, podendo ocorrer nos exercícios de força, quando uma única sessão com elevado volume de treinamento pode ocasionar um aumento na concentração de cortisol.

Têm-se observado aumentos significativos nos níveis de cortisol em casos em que a intensidade do treino ultrapassa 60% do limiar anaeróbio<sup>27</sup>. Esse hormônio estimula a quebra de proteínas em aminoácidos em todas as células do corpo, exceto no fígado. Esses aminoácidos vão para o fígado participar da gliconeogênese para formação de glicose. Além disso, ele também acelera a mobilização do tecido adiposo para ser utilizado como fonte energética (lipólise) e impede a ruptura dos lisossomos, o que impede a lise adicional dos tecidos<sup>31</sup>.

Um estudo realizado por França *et al.*<sup>31</sup> com 20 atletas masculinos saudáveis, com idade entre 25 e 40 anos, participantes de uma maratona (42,2 km), teve como objetivo analisar a resposta dos níveis séricos de testosterona, cortisol e das enzimas de desgaste muscular creatinocinase (CK, *creatine kinase*), creatinocinase MB (CKMB) (encontrada no músculo cardíaco) e desidrogenase láctica (DHL) em três períodos: (I) pela manhã, 48 h antes da maratona (controle); (II) logo após o término da competição (recuperação); e (III) na manhã seguinte, 20 h após a realização da prova (recuperação).

Os resultados obtidos pelos autores mostram que, em comparação aos valores-controle, os níveis de testosterona ao final da corrida encontraram-se reduzidos. Já os de cortisol sofreram uma elevação significativa ( $p < 0,05$ ), produzindo um aumento de cinco vezes na relação cortisol/testosterona. Mediante esses resultados e após profunda discussão, concluiu-se que a correlação entre cortisol e testosterona e as enzimas de desgaste muscular comprovam um intenso estresse físico após exercício de alta intensidade, o que acarreta um desequilíbrio hormonal associado a uma lesão celular musculoesquelética. Além disso, concluiu-se também que o aumento da relação cortisol/testosterona após o término da corrida faz ocorrer um catabolismo intenso, o qual não é recuperado após 20 h<sup>31</sup>.

## ■ Hormônios opioides: betaendorfinas

A betaendorfina é um hormônio peptídico (31 aminoácidos) opioide produzido pelo organismo e secretado pela glândula hipófise anterior. Pode ser liberada para a circulação pela glândula de origem ou em áreas do cérebro por meio de fibras nervosas<sup>32</sup>.

Observam-se efeitos interessantes referentes ao treinamento, como analgesia, diminuição da percepção do esforço e do desconforto muscular e respiratório, maior tolerância ao lactato ou ao excesso de bases, destacando-se entre eles a euforia do exercício<sup>33</sup>.

Em momentos em que a produção e a remoção do lactato estão em equilíbrio durante o exercício aeróbio, verifica-se que não há aumento dos níveis plasmáticos de betaendorfina, até 1 h de duração do exercício, pois após esse tempo a concentração de betaendorfina se eleva de modo exponencial. A partir desses dados, sugere-se que o equilíbrio acidobásico, tanto pelo pH como pelos níveis de lactato, pode ser um mecanismo para a elevação de betaendorfina durante o exercício<sup>33</sup>.

Um estudo teve como objetivo investigar a elevação dos níveis de betaendorfina, ACTH e cortisol do sexo feminino. Em uma comparação entre exercício incremental e maratona, 14 mulheres maratonistas experientes ofereceram-se para correr até a exaustão de acordo com um protocolo de esteira incremental e correram uma maratona 4 semanas mais tarde. Os resultados mostraram que, após 30 min de exercício, ocorreu aumento nas concentrações dos hormônios em questão. Durante a recuperação, observou-se declínio mais lento de ACTH e betaendorfina após a maratona do que na esteira. Quando se comparam as variações hormonais das mulheres corredoras com os homens, observa-se que em mulheres os níveis basais de betaendorfina são maiores do que nos homens, porém o aumento pós-exercício é menor. Porém, quando se refere ao ACTH, ocorre o inverso do relatado com a betaendorfina, sendo os níveis basais menores nas mulheres do que nos homens e, após o exercício, o pico é mais elevado<sup>34</sup>.

## ■ Catecolaminas: noradrenalina e adrenalina

As catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) compõem um dos principais grupos hormonais plasmáticos que regulam a lipólise em humanos por meio da estimulação de receptores alfa e beta-adrenérgicos, podendo assim aumentar ou diminuir a lipólise, fato este que está vinculado tanto à concentração dos hormônios como à afinidade destes ao receptor. No momento do exercício, a partir da ativação do receptor beta-adrenérgico pelas catecolaminas que se encontram aumentadas, ocorre o estímulo à lipólise<sup>35,36</sup>.

Além de atuar na regulação da lipólise, esses hormônios também estimulam a gliconeogênese no fígado e no músculo durante o exercício, a vasodilatação muscular e, por fim, a liberação de ácidos graxos livres e glicose na corrente sanguínea<sup>5,36</sup>.

Sabendo-se que a noradrenalina também exerce um papel de regulação do sistema imunológico, incluindo a resposta inata e sistêmica, e que em obesos com síndrome metabólica existe um quadro de inflamação sistêmica de baixo grau instalado, pesquisadores espanhóis tiveram como objetivo determinar o estado inflamatório e de estresse em um modelo experimental com ratos que apresentavam síndrome metabólica e avaliar o efeito de um programa de exercício habitual e o resultado da adaptação induzida pelo exercício aos efeitos de uma única sessão aguda de exercícios. Os resultados sugeriram que esses animais apresentam uma desregulação no mecanismo de *feedback* entre a interleucina-6 (IL-6) e a noradrenalina, o que pode contribuir para a piora do quadro de inflamação sistêmica de baixo grau e/ou hiperglicemia. Ainda, os autores sugerem que um exercício de intensidade inadequada pode agravar essa desregulação, o que contribuirá para o surgimento de distúrbios metabólicos, inflamatórios e de estresse associados à síndrome metabólica, e que o exercício habitual e controlado induz a uma adaptação positiva desse quadro, quando comparado a exercícios agudos<sup>37</sup>.

## ■ Regulação hidreletrolítica

A regulação hidreletrolítica ocorre a partir de um sistema integrado complexo que controla a entrada e o débito de água no organismo. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o hormônio antidiurético (ADH, *antidiuretic hormone*) e o mecanismo de sede auxiliam no equilíbrio hidreletrolítico e na osmolalidade plasmática. A ocorrência de mínima elevação da osmolalidade é detectada de maneira imediata pelos osmorreceptores e posteriormente pelos barorreceptores, o que estimula a secreção de ADH e a ativação do mecanismo de sede<sup>38</sup>.

A angiotensina é produzida por catálise de uma globulina alfa-2 circulante, o angiotensinogênio. A renina, enzima secretada pelas células justaglomerulares da arteríola aferente renal, participa dessa reação em resposta à hiponatremia, a perturbações dos fluidos extracelulares e à hipotensão. Dessa reação origina-se o decapeptídio angiotensina I, considerado um hormônio que, quando circulante, sofre ação catalítica da enzima conversora de angiotensina (ECA) expressa em vários territórios. No entanto, o pulmão constitui a maior superfície que produz essa enzima. Nessa fase, ocorre a formação de angiotensina II, sendo esse um agente vasodilatador potente que também implica no aumento de reabsorção de sódio<sup>39</sup>.

Alguns distúrbios hídricos são comumente detectados, como a desidratação, em que ocorre uma diminuição na quantidade total de água corporal, em que apresenta hiper, iso ou hipotonicidade dos fluidos orgânicos, e a intoxicação hídrica, que tem como causa a ingestão excessiva de água com diurese insuficiente. Associados a esses, observam-se também distúrbios eletrolíticos, os quais se referem a alterações de sódio (hiponatremia, hipernatremia), potássio (hiperpotassemia, hipopotassemia), cálcio (hipocalcemia, hipercalcemia) e magnésio (hipermagnesemia, hipomagnesemia)<sup>40</sup>.

A prática de exercício físico pode induzir o indivíduo a um quadro de desidratação. Os efeitos que ela traz têm sido estudados a partir da comparação de respostas fisiológicas que ocorrem mediante reposição parcial ou não reposição de líquido perdido durante o exercício prolongado. No início do exercício, por influência da intensidade e do tipo de atividade, ocorre diminuição do volume plasmático, podendo evoluir ou ser compensada por meio da ingestão de líquidos durante o treino. Para que não haja prejuízos ao atleta, é ideal que seja consumida a mesma quantidade de líquido perdido, porém o excesso deve ser evitado, tendo em vista que pode comprometer o desempenho e a saúde do indivíduo<sup>41</sup>.

Durante o exercício prolongado, é necessário que haja retenção de sal e água com o intuito de manter o volume plasmático, estimulando hormônios reguladores dos eletrólitos, o que inclui o ADH. Quando a atividade é praticada em altas altitudes, ocorre a diminuição da pressão nos barorreceptores, resultando em uma diminuição da inibição central vagal, além de aumentar o estímulo para liberação de ADH por vias adrenérgicas. O aumento desse hormônio ocorre de maneira simultânea ao aumento da osmolalidade, portanto, se há uma manutenção da hidratação, a elevação do ADH é modesta, mesmo durante uma maratona, por exemplo. Ainda, a liberação de ADH no exercício está correlacionada aos níveis de noradrenalina, mas não à pressão arterial<sup>42</sup>.

Um estudo realizado com 27 homens, com idade entre 20 e 55 anos, os quais foram submetidos a treinamento de *endurance* para verificar o efeito do exercício no SRAA, mostrou que não houve alteração significativa na atividade da renina plasmática e nas concentrações de angiotensina I e II e aldosterona. No entanto, a mudança na renina plasmática durante o período de treinamento foi negativamente correlacionada ao aumento da capacidade de treinamento, sugerindo que a renina plasmática diminuiu apenas nos indivíduos com o maior aumento da capacidade de exercício. Além disso, a mudança na aldosterona plasmática durante o treinamento foi negativamente

relacionada ao aumento da capacidade de trabalho físico. As alterações nos níveis de angiotensina I e II e aldosterona durante o período de treinamento correlacionaram-se positivamente às mudanças nos níveis plasmáticos de renina. A partir desses dados, o estudo concluiu que o treinamento de *endurance* suprime o SRAA no homem normal<sup>43</sup>.

## ► Termorregulação

Durante a prática de atividade física, ocorre um aumento da temperatura corporal, com aumento de hormônios e neurotransmissores relacionados ao estresse<sup>44</sup>. A temperatura ambiental, por sua vez, apresenta importante impacto sobre a dinâmica hormonal, com aumento e/ou diminuição de diversos metabólitos.

## ■ Prática de exercício em temperaturas frias

A prática de exercício físico em temperaturas baixas ocasiona um estresse corporal que leva a alterações metabólicas e circulatórias<sup>45</sup>. Sabe-se que na prática de exercício em ambientes frios ocorre um aumento da liberação de catecolaminas<sup>46</sup>. Esse aumento pode ser explicado, pelo menos em parte, pela modulação na produção de citocinas que ocorre durante a prática de exercício em temperaturas frias, com um aumento da expressão de receptor antagonista de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1) e diminuição da expressão dos receptores antagonistas de IL-1 $\beta$  e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*)<sup>47</sup>.

Nemet *et al.*<sup>48</sup> conduziram um estudo muito interessante, o qual objetivou avaliar o impacto de uma bolsa de gelo sobre a resposta sistêmica de hormônios anabólicos e mediadores inflamatórios. Para tanto, 12 jogadores de *handball* foram submetidos a uma corrida a 80% da velocidade máxima, seguida por um período de descanso com e sem aplicação de uma bolsa de gelo sobre os músculos isquiotibiais por 30 min, com 15 min de intervalo e temperatura ambiente de 21°C. Foram coletadas amostras sanguíneas antes, imediatamente após e 60 min após o exercício. Foi encontrado que o exercício esteve associado a um aumento significativo de IL-6, GH, proteína ligadora 3 de fator de crescimento similar à insulina (IGFBP-3, *insulin-like growth factor binding protein 3*) e testosterona. A aplicação da bolsa de gelo esteve associada a reduções significantes de IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IGF-I e IGFBP-3 e aumento importante nos níveis de IGFBP-1 durante o tempo de descanso. Os autores concluíram que a aplicação de uma bolsa de gelo imediatamente após o exercício pode implicar em possíveis efeitos adversos sobre o desempenho atlético.

A prática de exercício físico em temperaturas frias está, ainda, associada ao aumento dos níveis de tiroxina (T4) (devido à diminuição da conversão desta em tri-iodotironina [T3])<sup>49</sup> e, também, à redução nos níveis de cortisol<sup>50</sup>. No Quadro 6.1 estão descritas algumas respostas hormonais durante a prática de exercício em temperaturas frias.

### QUADRO 6.1

#### Resumo das respostas hormonais durante a prática de exercício em temperaturas frias.

Hormônio	Efeito fisiológico	Resposta à exposição ao frio em repouso	Resposta ao estresse induzido por exercício/baixa temperatura
----------	--------------------	---	---

Catecolaminas	<p>↑ vasoconstrição</p> <p>↑ produção de calor</p> <p>↑ glicogenólise</p> <p>↑ lipólise</p>	↑ 2 a 6 vezes	<p>↑ em intensidades abaixo de 40% do <math>\text{VO}_2\text{máx}</math></p> <p>↑ epinefrina durante o exercício de longa duração (&gt; 6 h)</p>
T3 e T4	↑ metabolismo vasodilatador	↓ em exposições de 30 min a 3 h	↑ níveis após 6 a 9 h em 30% do $\text{VO}_2\text{máx}$
Atividade plasmática de renina	Converte o angiotensinogênio em angiotensina	↓ ou não ocorre qualquer mudança	↓ após a prática de exercícios classificados como de exaustão
Cortisol	Hormônio catabólico, promove lipólise e vasoconstrição	↑ ou não ocorre qualquer mudança	↑ após 5 h de exposição ao frio/umidade em 30% da $\text{VO}_2\text{máx}$
Insulina	Hormônio anabólico, promove a captação de glicose	↓ diminui à medida que a temperatura decai 1°C	↓ com a prática de exercício em águas frias
Glucagon	<p>Hormônio catabólico,</p> <p>↑ glicogenólise,</p> <p>↑ gliconeogênese,</p> <p>↑ lipólise</p>	Nenhuma mudança	Nenhuma mudança
Hormônio do crescimento	<p>Hormônio anabólico,</p> <p>↑ mobilização de ácidos graxos,</p> <p>↑ gliconeogênese</p>	Nenhuma mudança	Nenhuma mudança após natação por 1 h em 68% de $\text{VO}_2\text{máx}$
Prolactina	Lactação	↓ durante e após a exposição	Pequeno aumento
Testosterona	Hormônio anabólico, espermatogênese	Nenhuma mudança	Respostas variáveis dependentes do nível de estresse
Hormônio luteinizante	Promove a secreção de progesterona, estrógeno e testosterona	Exposição crônica ao frio diminui seus níveis basais	Nenhuma mudança

T3 = tri-iodotironina; T4 = tiroxina;  $\text{VO}_2\text{máx}$  = consumo máximo de oxigênio. Adaptado de Castellani e Degroot<sup>51</sup>.

## ■ Prática de exercício em temperaturas quentes

Sabe-se que após dias de prática de exercício exaustivo em ambientes quentes, a vasoconstrição secundária à exposição ao frio torna-se menos efetiva na conservação de calor do corpo<sup>52</sup>.

No Quadro 6.2 encontram-se as principais mudanças na dinâmica hormonal secundárias à prática de exercício em temperaturas quentes.

QUADRO 6.2		Resumo das adaptações hormonais e termorregulatórias durante a prática de exercícios em aclimação ao calor em animais e humanos.
Hormônio circulante	Resultados encontrados	Duração da exposição (dias)
Beta-endorfina	Em homens normais, a aclimação não exerceu qualquer efeito sobre os seus níveis	8
	Diminuição dos seus níveis em pacientes pós-insolação	7
Hormônio do crescimento	A aclimação não exerceu qualquer efeito sobre os níveis de GH em ambientes à temperatura de 35°C e 49°C quando os indivíduos estavam sob o estado de eu-hidratação	10
Cortisol	Aclimação sob exercício intermitente intenso por 50 min não exerceu qualquer efeito sobre os níveis de cortisol	8
	Aclimação sob exercício intermitente intenso por 56 min diminuiu os níveis de cortisol	8
	Aclimação sob exercício de intensidade moderada por 100 min diminuiu os níveis de cortisol quando os indivíduos se encontravam hipo-hidratados em temperatura de 35°C	10
Noradrenalina	Aclimação resultou em um aumento nos seus níveis cerebrais em ratos	14
Dopamina	Aclimação resultou em um aumento nos seus níveis cerebrais em ratos	14
T4	Aclimação resultou em uma contínua diminuição dos seus níveis em ratos	14 a 30

T4 = tiroxina. Adaptado de Armstrong e Boulant<sup>52</sup>.

## ► Referências bibliográficas

1. Tremblay MS, Chu SY. Hormonal response to exercise: methodological considerations. In: Warren MP, Constantini NM. Sports endocrinology. New Jersey: Human Press; 2005. p. 1-30.
2. Warren MP, Constantini NM. Sports endocrinology. New Jersey: Human Press; 2005.
3. Braun B, Horton T. Endocrine regulation of exercise substrate utilization in women compared to men. Exerc



- Sport Sci Rev. 2001;29(4):149-54.
4. Frystyk J. Exercise and the growth hormone-insulin like growth factor axis. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(1):58-66.
5. Canali ES, Kruel LFM. Respostas hormonais ao exercício. *Revista Paulista de Educação Física.* 2001;15(2):141-53.
6. Eliakim A, Brasel JA, Cooper DM. Exercise and the growth hormone – Insulin-like growth factor-1 axis. In: Warren MP, Constantini NM. *Sports endocrinology.* New Jersey: Human Press; 2005. p. 77-98.
7. Minati A, Santana MG, Mello MT. A influência dos ritmos circadianos no desempenho físico. *Rev Bras de Ci e Mov.* 2006;14(1):75-86.
8. West DW, Phillips SMM. Anabolic processes in human skeletal muscle: restoring the identities of growth hormone and testosterone. *Phys Sportsmed.* 2010;38:97-104.
9. Doessing S, Heinemeier KM, Holm L et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle affecting myofibrillar protein synthesis. *J Physiol.* 2010;588:341-51.
10. Fett CA, Fett WCR. Correlação de parâmetros antropométricos e hormonais ao desenvolvimento da hipertrofia e força muscular. *Rev Bras Ciênc Movim.* 2003;11(4):27-32.
11. Ide BN, Lazarim FL, Macedo DV. Hipertrofia muscular esquelética humana induzida pelo exercício físico. *Rev Ciênc Saúde.* 2011;1.
12. Ho RC, Alcazar O, Goodyear LJ. Exercise regulation of insulin action in skeletal muscle. In: Kraemer WJ, Rogol AD. *The endocrine system in sports and exercise.* Londres: Blackwell Publishing; 2005. p. 388-407.
13. Ge Y, Yoon MS, Chen J. Raptor and Rheb negatively regulate skeletal myogenesis through suppression of insulin receptor substrate 1 (IRS1). *J Biol Chem.* 2011;286:35675-82.
14. Mounier R, Lantier L, Leclerc J et al. Antagonistic control of muscle cell size by AMPK and mTORC1. *Cell Cycle.* 2011;10:2640-6.
15. Kalista S, Schakman O, Gilson H et al. The type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF-IR) pathway is mandatory for the follistatin-induced skeletal muscle hypertrophy. *Endocrinology.* 2012;153:241-53.
16. Tardif N, Salles J, Landrier JF et al. Oleate-enriched diet improves insulin sensitivity and restores muscle protein synthesis in old rats. *Clin Nutr.* 2011;30:799-806.
17. Tesseraud S, Abbas M, Duchene S et al. Mechanisms involved in the nutritional regulation of mRNA translation: features of the avian model. *Nutr Res Rev.* 2006;19:104-16.
18. Ginion A, Auquier J, Benton CR et al. Inhibition of the mTOR/p70S6K pathway is not involved in the insulin-sensitizing effect of AMPK on cardiac glucose uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:469-77.
19. Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle.* 2011;1.
20. Vingren JL, Kraemer WJ, Ratamess NA et al. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports Med.* 2010;40(12):1037-53.
21. Haren MT, Siddiqui AM, Ambrecht HJ et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. *European Academy of Andrology.* 2011;34:55-68.
22. Braga M, Bhasin S, Jasuja R et al. Testosterone inhibits transforming growth factor beta signaling during myogenic differentiation and proliferation of mouse satellite cells: Potential role of follistatin in mediating testosterone action. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2011.
23. Robergs RA, Roberts SO. *Princípios fundamentais de fisiologia do exercício: para aptidão, desempenho e saúde.* São Paulo: Phorte; 2002.
24. Araujo MR. As relações dos hormônios testosterona e cortisol com o exercício físico. *Rev Bras Fisiol Exerc.* 2006;5:56-61.

25. Araujo GG, Gobatto CA, Hirata RDC et al. Respostas fisiológicas para detectar *overtraining*. Rev Educ Física. 2008;19:275-89.
26. Viru A. Adaptations in sports training. London: Informa Health Care; 1995.
27. Foschini D, Prestes J, Leite RD et al. Respostas hormonais, imunológicas e enzimáticas agudas a uma partida de basquetebol. Rev Bras Cineantropom Desemp Humano. 2008;10:341-6.
28. Vinagre EC. Efeitos do treinamento concomitante hipertrofia e *endurance* no músculo esquelético. Rev Bras Ci & Mov. 2005;13:17-28.
29. Simões HG, Marcon F, Oliveira F et al. Resposta da razão testosterona/cortisol durante o treinamento de corredores velocistas e fundistas. Rev Bras Educ Fis Esp. 2004;18:31-46.
30. Nindl BC, Kraemer WJ, Deaver DT et al. LH secretion and testosterone concentrations are blunted after resistance exercise in men. J Appl Physiol. 2001;91:1251-8.
31. França SCA, Neto TLB, Agresta MC et al. Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50:1082-7.
32. Goldfarb AH, Jamurfaz AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. Sports Med. 1997;24:8-16.
33. Cunha GS, Ribeiro JL, Oliveira AR. Níveis de betaendorfina em resposta ao exercício e no sobretreinamento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52:589-98.
34. Heitkamp HC, Graf I, Horstmann T et al. Pathophysiologie und Sporttherapie der Gonarthrose aus heutiger Sicht. Dtsch Z Sportmes. 1997;18:349-59.
35. Horowitz JF, Klein S et al. Lipid metabolism during endurance exercise. Am J Clin Nutr. 2000;72:558-63.
36. Paravidino AB, Portella ES, Soares EA. Metabolismo energético em atletas de *endurance* é diferente entre os sexos. Rev Nutr. 2007;20:317-25.
37. Martin-Cordero L, Garcia JJ, Hinchado MD et al. The interleukin-6 noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: effect of exercise. Cardiovasc Diabetol. 2011;10.
38. Naves LA, Vilar L, Costa ACF et al. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47:467-81.
39. Reis LC. Role of the serotonergic system in the sodium appetite control. Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2007;79:261-83.
40. Évora PRB, Reis CL, Ferez MA et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico – Uma revisão prática. Medicina. 1999;32:451-69.
41. Tavares RG. Estratégias de hidratação antes, durante e após o exercício em atletas de elite. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd123/hidratacao-em-atletas-de-elite.htm>. Acesso em: 07/02/2012.
42. Pardini DP. Alterações hormonais na mulher atleta. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001;45:243-51.
43. Hespel P et al. Effects of physical endurance training on the plasma renin-angiotensinaldosterone system in normal man. J Endocrinol. 1988;116(3):443-9.
44. Wright HE, Selkirk GA, McLellan TM. HPA and SAS responses to increasing core temperature during uncompensable exertional heat stress in trained and untrained males. Eur J Appl Physiol. 2010;108:987-97.
45. Lavoy EC, McFarlin BK, Simpson RJ. Immune responses to exercising in a cold environment. Wilderness Environ Med. 2011;22:343-51.
46. Stuempfle KJ, Nindl BC, Kamimori GH. Stress hormone responses to an ultraendurance race in the cold. Wilderness Environ Med. 2010;21:22-7.
47. Rhind SG, Castellani JW, Brenner IK et al. Intracellular monocyte and serum cytokine expression is modulated by exhausting exercise and cold exposure. Am J Physiol Regul Inter Comp Physiol. 2001;281:66-75.
48. Nemet D, Meckel Y, Bar-Sela S et al. Effect of local cold-pack application on systemic anabolic and

- inflammatory response to sprint-interval training: a prospective comparative trial. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107:411-7.
49. Fortunato RS, Ignacio DL, Pedron AS et al. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. *J Endocrinol.* 2008;198:347-53.
50. Fortunato RS, Ignacio DL, Pedron AS et al. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. *J Endocrinol.* 2008;198:347-53.
51. Castellani JW, Degroot DW. Humans endocrine response to exercise-cold stress. In: Kraemer WJ, Rogol AD. *The endocrine system in sports and exercise.* Londres: Blackwell Publishing; 2005. p. 499-511.
52. Armstrong LE, Boulant JA. Neuroendocrine influences on temperature regulation in hot environments. In: Kraemer WJ, Rogol AD. *The endocrine system in sports and exercise.* Londres: Blackwell Publishing; 2005. p. 499-511.



## Exercício e Estresse Oxidativo

Isabela Rosier Olimpio Pereira



### ► Introdução

O exercício promove muitos benefícios, tais como efeitos preventivos e terapêuticos sobre uma variedade de distúrbios crônicos como diabetes melito, dislipidemias, hipertensão, obesidade, doenças cardiovasculares e pulmonares, doenças relacionadas a músculos, ossos e articulações, câncer e depressão. Muitas dessas doenças têm uma ligação comum com inflamações crônicas e produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON). Evidências sugerem que os benefícios do exercício na saúde estão relacionados com a redução de inflamação e estresse oxidativo<sup>1</sup>.

A atividade física regular (treinamento) é um importante fator na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares. Tão pouco como 30 min diários de atividade física de intensidade moderada, incluindo caminhada rápida, reduz a incidência de eventos cardiovasculares clínicos em homens e mulheres<sup>2</sup>.

Entretanto, esses benefícios desaparecem com o esgotamento e a falta de treinamento contínuo. O exercício físico intenso causa dano muscular e induz a uma elevação da atividade de enzimas citosólicas no plasma sanguíneo (p. ex., creatinocinase [CK, *creatine kinase*], aminotransferases e desidrogenase láctica [DHL]). É possível que o aumento da produção de radicais livres durante a atividade esportiva esteja envolvido na patogênese da lesão muscular induzida pelo exercício (fadiga muscular). O exercício físico intenso é associado a um aumento marcante do consumo de

oxigênio e, consequentemente, a uma alteração dos sistemas antioxidantes. O distúrbio da homeostase antioxidante pode exacerbar o estresse oxidativo e a lesão tecidual induzidos pelo exercício<sup>3,4</sup>. Difícil, então, é estabelecer o limite entre os benefícios e os efeitos deletérios do exercício sobre o equilíbrio oxidativo do organismo. No entanto, a produção de ERON é um processo normal na vida de organismos aeróbicos. Sob condições fisiológicas normais, essas espécies deletérias são removidas efetivamente por sistemas antioxidantes, incluindo vitaminas e enzimas antioxidantes<sup>5</sup>.

Os benefícios do exercício à saúde são aumentados por modificações dietéticas positivas. O relacionamento entre inflamação e estresse oxidativo tem gerado interesse nos benefícios de suplementos antioxidantes na saúde e doença, tão bem quanto no desempenho ao exercício e na adaptação ao treinamento. O efeito dos nutrientes antioxidantes na contenção da influência das ERON sobre lesão e fadiga muscular, peroxidação lipídica, lesão de proteínas celulares e ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) durante o exercício é alvo de interesse de cientistas e profissionais do exercício e da nutrição. Alternativas nutricionais têm sido muito estudadas, com o objetivo de reduzir os efeitos causados pelo exercício extenuante, entre os quais está a suplementação com vitamina E, vitamina C, creatina e glutamina<sup>6</sup>. Suplementos dietéticos antioxidantes são usados por atletas para controlar o estresse oxidativo. Porém ainda não é claro se o exercício extenuante de fato aumenta a necessidade de antioxidantes dietéticos<sup>4</sup>.

Neste capítulo, inicialmente compreenderemos o que é estresse oxidativo e como ele é estabelecido, assim como as vias de geração de ERON e os mecanismos de defesa antioxidante. Daí poderemos compreender como a atividade física altera o estresse oxidativo de maneira negativa ou positiva e se o suplemento de substâncias antioxidantes pode modificar o estresse oxidativo ou reduzir as consequências causadas pela atividade física.

## ► Estresse oxidativo

Estresse oxidativo é definido como o desequilíbrio entre a formação e a remoção dos radicais livres no organismo, decorrente da diminuição de antioxidantes endógenos e/ou do aumento da geração de radicais livres e/ou ERON. ERON é um termo geral utilizado para indicar as espécies derivadas de oxigênio e/ou nitrogênio, incluindo radicais livres e compostos não radicalares que são agentes oxidantes ou facilmente convertidos em radicais livres (Quadro 7.1). Um radical livre é definido como qualquer espécie química capaz de existir independentemente e que contenha um ou mais elétrons livres<sup>5,7</sup>.

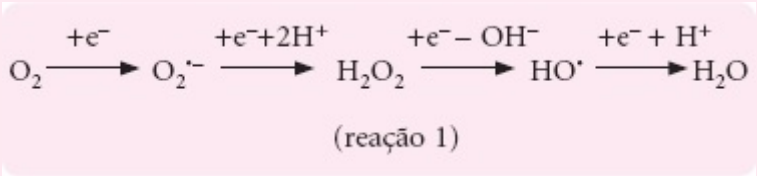
## ■ Como se formam as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio

### Cadeia respiratória

O oxigênio molecular é um birradical que contém dois elétrons livres, cada um em um orbital antiligante. Na cadeia respiratória, que ocorre nas mitocôndrias, o oxigênio é reduzido por quatro elétrons ( $e^-$ ), formando água<sup>2</sup>. A redução do oxigênio molecular em água se processa via uma série de transferências unieletrônicas, gerando o ânion radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxila ( $HO^{\cdot}$ ) como intermediários (reação 1). Entretanto, estima-se que 2 a 5% do oxigênio consumido durante a respiração não são completamente reduzidos à água, formando as espécies reativas de oxigênio (ERO)<sup>7</sup> (reação 1).

	ERON	Símbolo
Radicais livres	Ânion superóxido	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>
	Hidroxila	HO <sup>•</sup>
	Alcoxila	RO <sup>•</sup> /LO <sup>•</sup>
	Peroxila	ROO <sup>•</sup> /LOO <sup>•</sup>
	Hidroperoxila	HO <sub>2</sub> <sup>•</sup>
	Óxido nítrico	•NO
	Dióxido de nitrogênio	•NO <sub>2</sub>
Compostos não radicalares	Peróxido de hidrogênio	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	Ácido hipocloroso	HOCL
	Ozônio	O <sub>3</sub>
	Oxigênio singlet	<sup>1</sup> ΔO <sub>2</sub>
	Peróxidos lipídicos	LOOH
	Ânion peroxinitrito	ONOO <sup>-</sup>

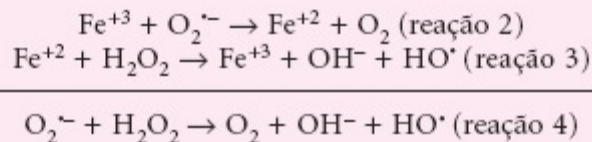
ERON = espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.



Metais de transição

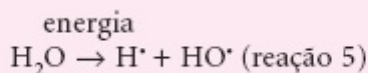
Metais de transição são catalisadores de reações que produzem ERON. A reação de Fenton produz radical superóxido a partir de Fe<sup>+2</sup> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (reação 3). A reação de Waber-Weiss é uma interação entre H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e O<sub>2</sub><sup>•-</sup> na presença de traços de ferro ou cobre, resultando na formação de radical hidroxila (reação 4)<sup>8</sup>.





## Radiação ionizante

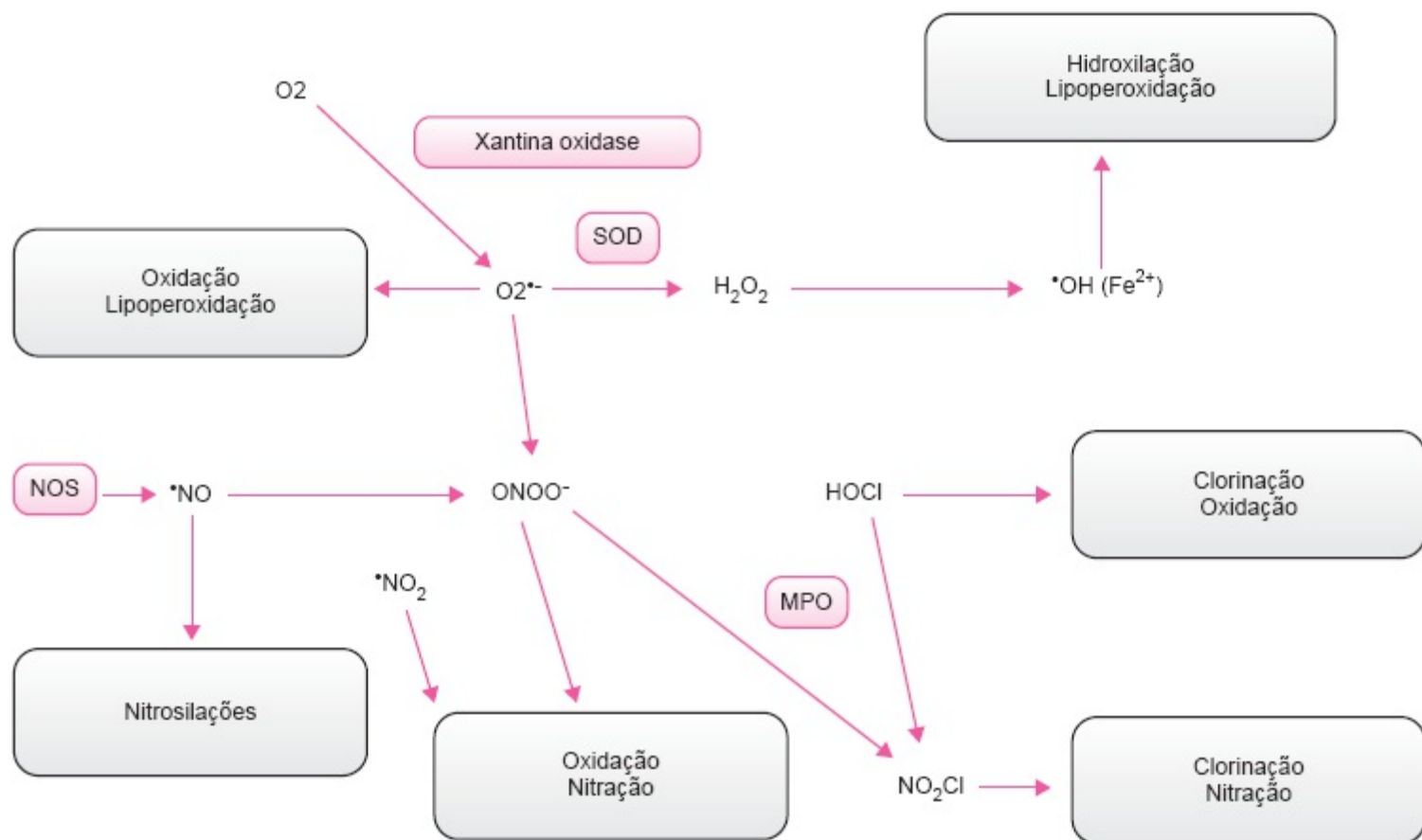
Raios gama, raios X, elétrons de alta energia, entre outros, são coletivamente chamados de radiação ionizante e podem ionizar biomoléculas, levando à formação de radicais livres. A reação 5 mostra a radiólise da água, gerando o radical hidroxila<sup>9</sup>.



## Enzimas

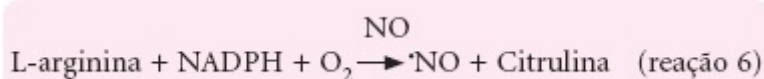
Uma variedade de sistemas enzimáticos, tais como xantina oxidase, aldeído oxidase e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oxidase catalisam a redução univalente do  $\text{O}_2$  a  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . O peróxido de hidrogênio pode ser gerado durante a redução do oxigênio por dois elétrons, catalisada por oxidases como a glicolato oxidase e a monoamina oxidase (MAO). Uma das mais importantes fontes biológicas de ERON são as células fagocíticas, em especial os neutrófilos e macrófagos<sup>5</sup>. Quando essas células são ativadas para iniciar a fagocitose, ocorre um aumento marcante do consumo de oxigênio, conhecido como *burst* oxidativo. Durante o *burst* oxidativo, o complexo da NADPH oxidase ligado à membrana catalisa a rápida redução de  $\text{O}_2$  a  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , o qual pode ser parcialmente transformado em  $\text{H}_2\text{O}_2$  pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD) (Figura 7.1)<sup>5</sup>.

Em adição aos macrófagos, neutrófilos também apresentam a enzima mieloperoxidase (MPO), que oxida íons cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) a ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ), um potente agente bactericida. Estudos recentes demonstraram que a MPO isolada pode usar nitrito como substrato para nitrar resíduos de tirosina de proteínas e iniciar a peroxidação lipídica<sup>10,11</sup>. As espécies reativas de nitrogênio formadas durante a oxidação do nitrito, catalisada pela MPO, ainda não foram identificadas, mas tem sido sugerido que o dióxido de nitrogênio ( $\cdot\text{NO}_2$ ) pode estar envolvido. Finalmente, a MPO pode também criar indiretamente um intermediário nitrante por meio da oxidação secundária do nitrito com  $\text{HOCl}$ , formando nitrilcloreto ( $\text{NO}_2\text{Cl}$ ) (Figura 7.1)<sup>10,11</sup>.



**Figura 7.1** Geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) a partir de enzimas celulares. MPO = mieloperoxidase; SOD = superóxido dismutase. Adaptada de Halliwell e Gutteridge<sup>5</sup>.

Um outro radical livre importante formado por meio de ação enzimática é o óxido nítrico ( $\cdot\text{NO}$ ). O  $\cdot\text{NO}$  é sintetizado por uma família de enzimas denominadas óxido nítrico sintases (NOS, *nitric oxide synthases*) que catalisam a oxidação de um nitrogênio guanidínico da L-arginina para formar óxido nítrico e citrulina<sup>8</sup> (reação 6). Há três isótipos de NOS. O  $\cdot\text{NO}$  sintetizado pela NOS neuronal constitutiva (nNOS, *neuronal nitric oxide synthase*), que existe principalmente no sistema nervoso central, age como um neurotransmissor. O  $\cdot\text{NO}$  sintetizado pela NOS endotelial constitutiva (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), em células endoteliais, é reconhecido como fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*) e regula o tônus vascular e o fluxo sanguíneo. Após sua liberação, o óxido nítrico age no relaxamento das células musculares lisas dos vasos sanguíneos, interagindo com o grupo heme da guanilato ciclase, levando à produção de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), que é responsável pela vasodilatação<sup>12</sup>. A NOS indutível (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*) é amplamente distribuída em muitos tipos de células, incluindo macrófagos, células musculares lisas, miócitos cardíacos, hepatócitos e megacariócitos, e é ativada quando essas células são estimuladas por várias citocinas. O óxido nítrico produzido por essa enzima protege o hospedeiro contra o agente agressor por meio de sua ação citotóxica e citostática<sup>12-14</sup>.



## Isquemia-reperusão

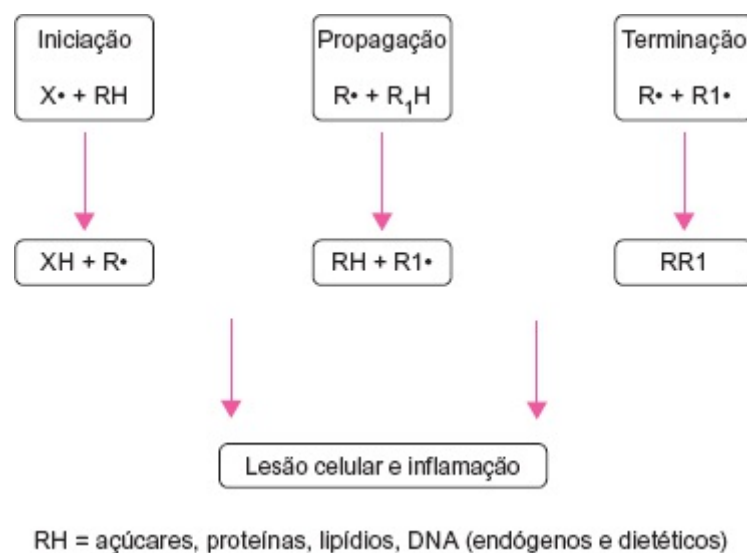
Em situações de isquemia e reperfusão pode haver a geração simultânea de  $\cdot\text{NO}$  e  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . Esses radicais reagem entre si formando peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), que é um potente oxidante. O peroxinitrito decompõe-se em outras espécies reativas de oxigênio e nitrogênio<sup>14</sup>, as quais reagem com resíduos de tirosina para formar nitrotirosina e promovem a oxidação de proteínas e lipídios<sup>14</sup> (Figura 7.1).

## ■ Danos provocados pelas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio

Os radicais livres podem lesionar todos os componentes das células, incluindo proteínas, ácidos nucleicos, lipídios e carboidratos, por oxidação. As reações promovidas pelos radicais livres ocorrem em três fases (Figura 7.2):

- Iniciação: o radical livre reage com uma molécula orgânica gerando um outro radical livre
- Propagação: o primeiro radical livre formado reage com uma segunda molécula orgânica, gerando um segundo radical livre
- Terminação: dois radicais livres reagem entre si, finalizando a reação radicalar<sup>7</sup>.

A oxidação dos aminoácidos resulta na formação de carbonilas e tióis oxidados, entre outras modificações que alteram a função normal da proteína. A formação de radicais livres próxima ao DNA pode resultar na oxidação de bases de pirimidina e purina, formação de adutos e quebras na fita. Entre as bases, a guanina é altamente sensível à oxidação (formação de 8-hidroxi guanina [8-OHdG]) mediada por radicais livres. Essas alterações no DNA têm sido associadas a processos mutagênicos e carcinogênicos. A Figura 7.3 mostra os principais danos provocados pelos radicais livres.



**Figura 7.2** Reações provocadas pelos radicais livres. DNA = ácido desoxirribonucleico. Adaptada de Fridovich<sup>7</sup>.

Os lipídios são as moléculas biológicas mais suscetíveis à oxidação. A oxidação lipídica é favorecida por alguns fatores:

- Grau de insaturação: os ácidos graxos insaturados oxidam-se mais facilmente, pela maior

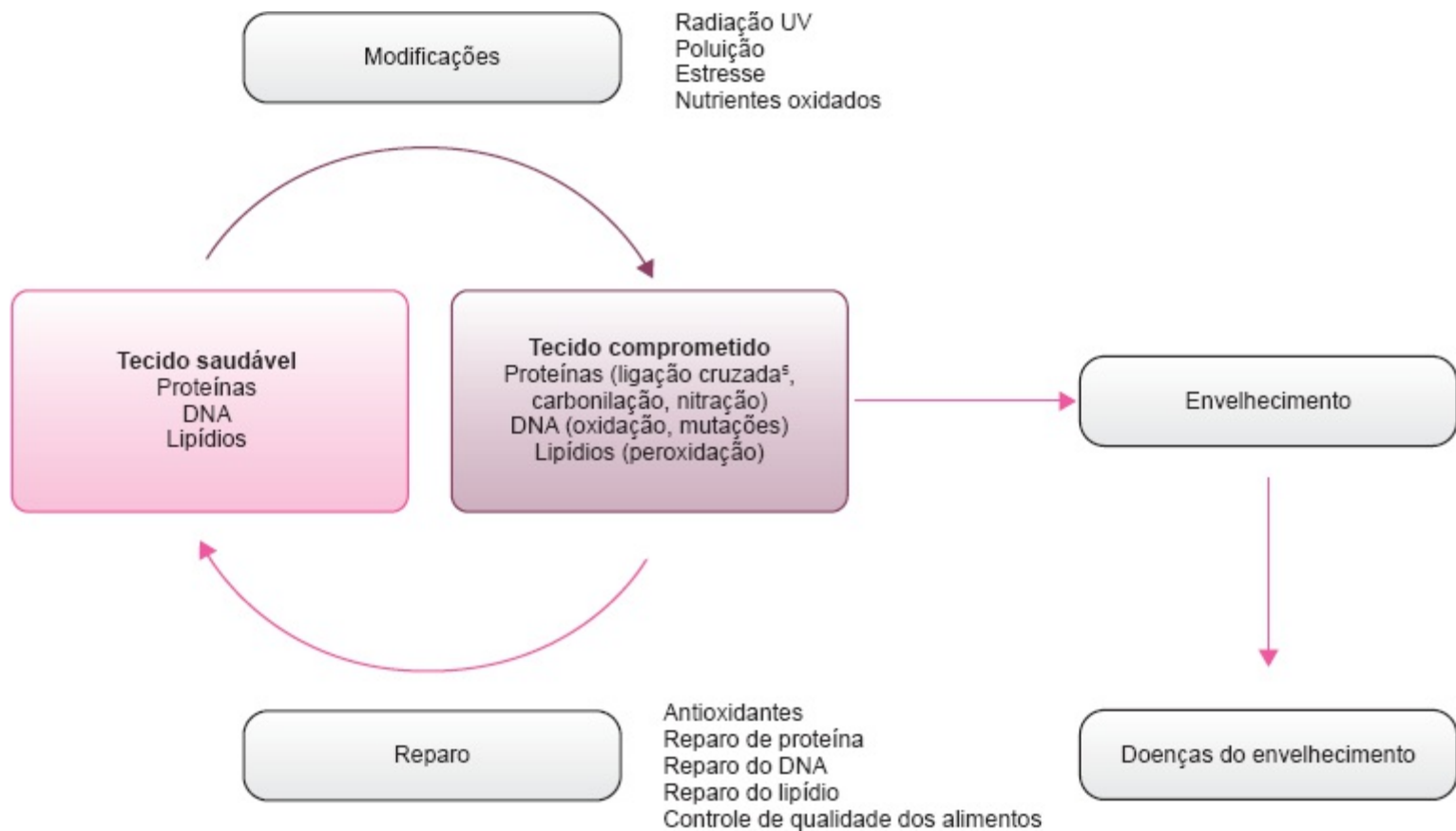
densidade eletrônica na dupla ligação

- Luz
- Vestígios de metais catalisadores (Mg, Cu e Fe)
- Calor
- Concentração de oxigênio.

Com a iniciação ocorre a formação do radical do ácido graxo. Esse radical reage com o oxigênio, formando hidroperóxidos. Os hidroperóxidos sofrem decomposição, originando radicais alcoxi. Os radicais alcoxi decompõem-se em aldeídos, cetonas e alcoóis (Figura 7.4). A terminação ocorre com a condensação de radicais formando moléculas estáveis de elevado peso molecular<sup>5</sup>.

## ■ Relação entre estresse oxidativo e doenças

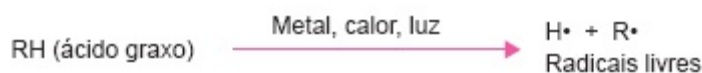
Quando a produção de ERON supera a capacidade dos sistemas de defesa antioxidante na remoção destas, estabelece-se uma condição conhecida como estresse oxidativo. O estresse oxidativo está envolvido em diferentes doenças humanas, como câncer, doença de Parkinson e aterosclerose<sup>15</sup>. Algumas doenças podem ser causadas ou influenciadas pelo estresse oxidativo. Por exemplo, radiações ionizantes geram HO• por homólise da molécula da água. O DNA pode ser modificado pela ação de HO•, o que é conhecido como uma importante causa de carcinogênese induzida pela radiação<sup>7</sup>. O estresse oxidativo também favorece a oxidação de lipoproteínas. A lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*) oxidada é rapidamente captada pelos macrófagos nas artérias, convertendo-os em células espumosas, que formam as estrias gordurosas precursoras da placa aterosclerótica<sup>16</sup>. Na artrite reumatoide, as ERON produzidas por neutrófilos presentes no fluido sinovial podem contribuir para a lesão nas articulações provocada por essa doença<sup>15</sup>. O estresse oxidativo no exercício físico também pode resultar em lesões de membranas das células musculares, contribuindo para a fadiga muscular<sup>17</sup>.



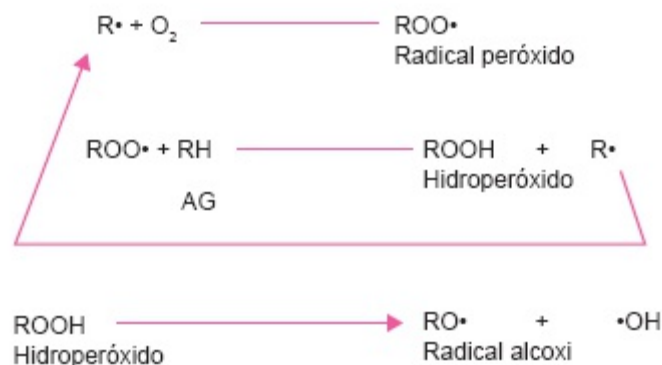
**Figura 7.3** Danos provocados pelos radicais livres às biomoléculas e tecidos. DNA = ácido desoxirribonucleico; UV = ultravioleta. Adaptada de Halliwell e Gutteridge<sup>5</sup>.

## INICIAÇÃO

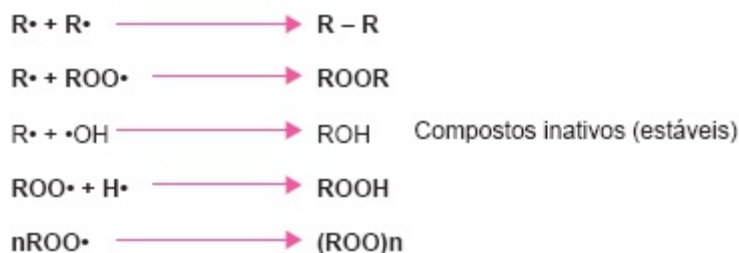
Corresponde à formação de  $R\cdot$  (radical livre)



## PROPAGAÇÃO



## TÉRMINO



**Figura 7.4** Mecanismo básico de peroxidação lipídica. Adaptada de Halliwell e Gutteridge<sup>5</sup>.

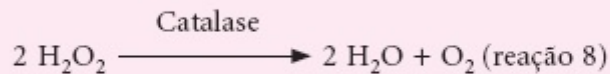
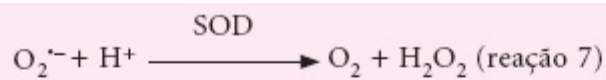
## ► Quais os sistemas de defesa antioxidante?

Todos os organismos aeróbicos apresentam mecanismos de defesa antioxidante para proteção contra agressões provocadas pelas ERON. Os sistemas de defesa antioxidante são constituídos por enzimas e substâncias não enzimáticas<sup>5</sup>.

## ■ Enzimas antioxidantes

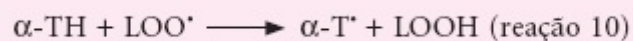
Todas as células eucarióticas apresentam enzimas antioxidantes. As três principais enzimas antioxidantes são: SOD, glutathiona peroxidase (GPx) e catalase (CAT). A SOD catalisa a dismutação do  $O_2^{\cdot -}$  (reação 7). Células humanas contêm SOD associado ao manganês (Mn-SOD) nas mitocôndrias. A SOD contendo cobre e zinco (Cu, Zn-SOD) é encontrada no citosol. A CAT converte  $H_2O_2$  em  $H_2O$  e  $O_2$  (reação 8). A glutathiona peroxidase contendo selênio (Se-GPx) reduz  $H_2O_2$ , utilizando glutathiona reduzida (GSH) como doador de hidrogênio, o que resulta na formação de glutathiona oxidada (GSSG) (reação 9)<sup>5</sup>.





## ■ Antioxidantes não enzimáticos

Os antioxidantes não enzimáticos são classificados em dois grupos: antioxidantes endógenos e dietéticos. A GSH, o ácido  $\alpha$ -lipoico e a albumina são alguns dos antioxidantes endógenos. As vitaminas E e C, os carotenoides (p. ex., betacaroteno) e os flavonoides representam alguns dos antioxidantes dietéticos<sup>15</sup>. Muitos antioxidantes são conhecidos por atuarem sinergicamente, promovendo uma barreira efetiva contra a oxidação. A vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), por ser lipossolúvel, é o principal antioxidante presente nas membranas e lipoproteínas. Inibe a peroxidação lipídica por reagir com os radicais lipídicos ( $\text{LOO}^\bullet$ ) (reação 10)<sup>5</sup>.



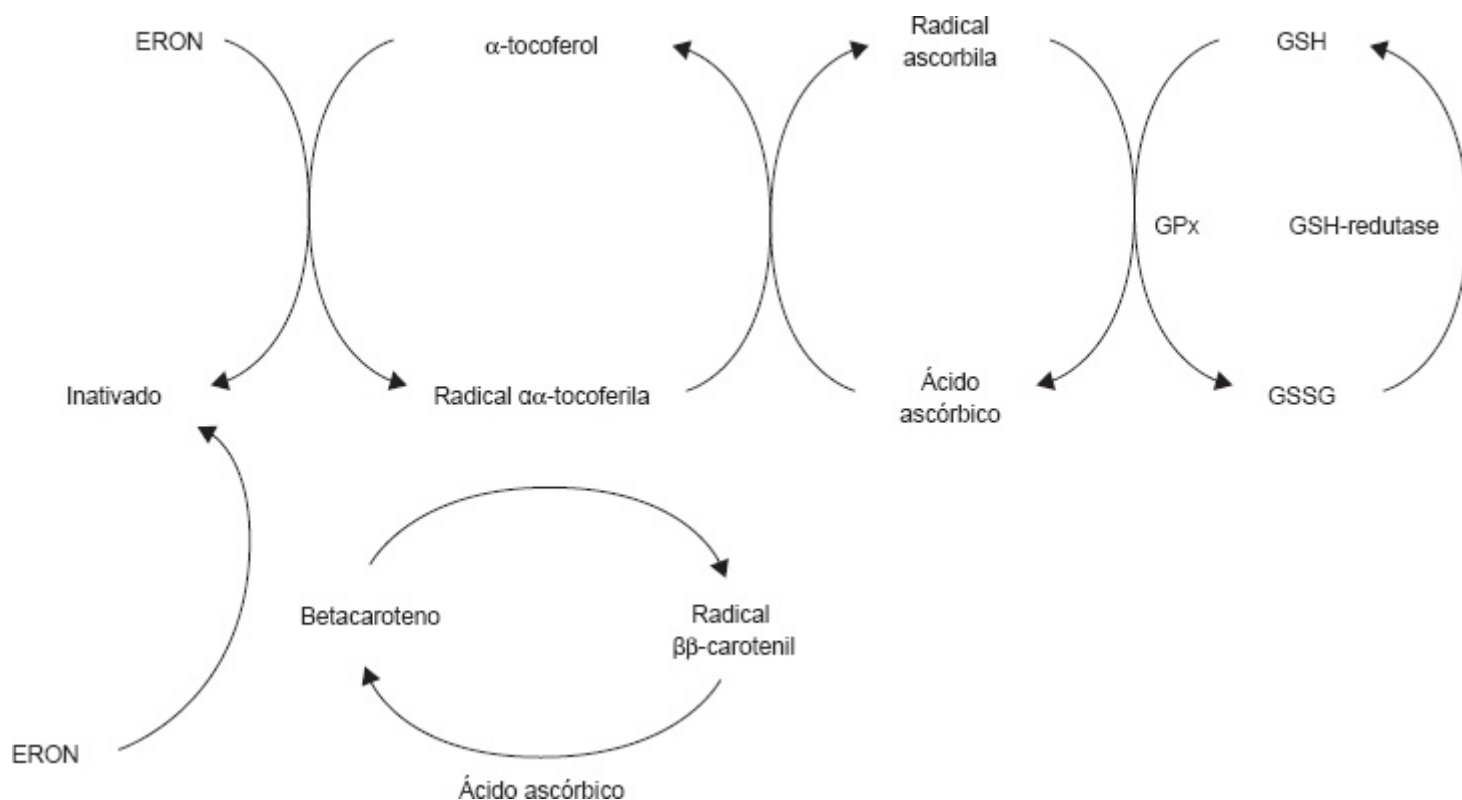
O radical  $\alpha$ -tocoferila ( $\alpha\text{-T}^\bullet$ ) pode ser reciclado em  $\alpha$ -tocoferol ( $\alpha\text{-TH}$ ) por diversos mecanismos. O mecanismo mais importante é a reação do  $\alpha\text{-T}^\bullet$  com o ascorbato, supostamente na superfície das membranas e lipoproteínas. O radical formado a partir do ascorbato (ascorbila) é um radical relativamente estável, mas pode ser inativado pela glutatona. A vitamina C (hidrossolúvel) é considerada um dos mais importantes antioxidantes de fluidos extracelulares. O betacaroteno também tem se mostrado eficaz contra a peroxidação lipídica e contra a lesão oxidativa do DNA, além de interagir com o radical  $\alpha$ -tocoferila<sup>18</sup> (Figura 7.5).

Alguns compostos extranutricionais de origem vegetal têm importantes propriedades antioxidantes e ocorrem em pequenas quantidades nos alimentos. Compostos fenólicos, incluindo sua subcategoria, os flavonoides, estão presentes em todas as plantas e têm sido estudados extensivamente em cereais, legumes, nozes, óleo de oliva, frutas, chá, vinho tinto e algumas especiarias. Hidroxitirosol, um dos compostos fenólicos da oliva, é um potente antioxidante. Resveratrol, encontrado em nozes e vinho, tem propriedades antioxidante, antitrombótica, anti-inflamatória e anticancerígena. O licopeno, um potente carotenoide antioxidante presente em tomates e outras frutas é um importante anticancerígeno<sup>19</sup>. Portanto, uma boa nutrição, rica nesses compostos de origem vegetal, é importante para a prevenção do estresse oxidativo e de doenças relacionadas, como também no estresse oxidativo e lesão muscular induzidos pelo exercício.

## ► Formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio durante o exercício

Exercícios excêntricos realizados por indivíduos não habituados podem causar lesões musculares, que são caracterizadas por dores musculares de início tardio, rompimento de fibras musculares, liberação de proteínas musculares dentro do plasma, resposta imune de fase aguda e diminuição do desempenho físico. O consumo de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), a

alteração na homeostase do cálcio e a produção de ERON têm sido apontados na etiologia da lesão e da necrose da fibra muscular<sup>6</sup>.



**Figura 7.5** Ação sinérgica entre antioxidantes. ERON = espécies reativas de oxigênio e nitrogênio; GPx = glutathione peroxidase; GSH = glutathione reduzida; GSH-redutase = glutathione redutase; GSSG = glutathione oxidada. Adaptada de Fridovich<sup>7</sup>; Kris-Etherton et al.<sup>19</sup>.

O estresse oxidativo no exercício parece estar associado à intensidade do exercício. O exercício moderado não induz estresse oxidativo em indivíduos treinados, entretanto o exercício de alta intensidade associado à exaustão pode resultar na lesão oxidativa de componentes celulares<sup>20</sup>. Alguns estudos demonstram que não ocorre estresse oxidativo após o exercício de longa duração quando a intensidade é baixa<sup>21-23</sup>. A lesão causada por radicais livres no esporte somente ocorre quando se chega ao esgotamento pela prática da atividade física de alta intensidade. A elevada produção de espécies reativas de oxigênio pode ser responsável por uma série de mudanças bioquímicas e fisiológicas que ocorrem durante o exercício<sup>24</sup>. O exercício físico intenso induz uma diminuição dos níveis de antioxidantes e um aumento dos marcadores da peroxidação lipídica em tecidos-alvo e sangue, além de estar relacionado à fadiga muscular<sup>22,23</sup>.

## ■ Geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio induzida pelo exercício

Vários estudos demonstram um aumento da peroxidação lipídica no plasma e na LDL após competições esportivas<sup>25</sup>. A peroxidação lipídica, iniciada por ERON, diminui a estabilidade das membranas celulares e pode estar associada à necrose das fibras musculares e à liberação de enzimas celulares para o sangue, após o exercício físico de alta intensidade. Um aumento da atividade sérica de enzimas como CK, DHL e aspartato aminotransferase (AST) tem sido utilizado como marcador de lesão muscular<sup>26</sup>. As principais vias de produção de ERON estão listadas a

seguir.

### Cadeia respiratória

O exercício físico é caracterizado pelo aumento do consumo de oxigênio em todos os tecidos, particularmente nos músculos. Esse aumento na captação de oxigênio está associado ao grau de produção de espécies reativas de oxigênio (normalmente 2 a 5% do total de consumo de oxigênio). O aumento da respiração aumenta o fluxo de elétrons na cadeia respiratória nas mitocôndrias, elevando os níveis de ERO<sub>N</sub> (reação 1)<sup>24</sup>.

### Isquemia-reperfusão

A contração muscular durante o exercício produz áreas de isquemia que são intermitentemente reperfundidas no relaxamento, resultando na produção de ERO<sub>N</sub><sup>26</sup> (Figura 7.6).

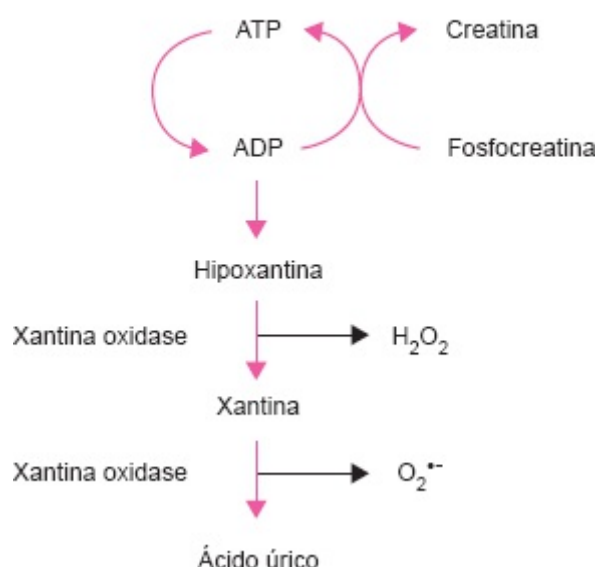
### Catabolismo do trifosfato de adenosina

A exaustão do *pool* de ATP eleva os níveis de difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*). Isso desencadeia o catabolismo do ADP e a produção do radical superóxido pela xantina oxidase (Figura 7.6). Isso pode ocorrer durante o exercício físico de alta intensidade, assim como na isquemia, uma vez que a geração de ATP é insuficiente em ambas as situações<sup>24</sup>.

### Leucocitose

Após o exercício excêntrico, há alterações nas populações de células inflamatórias circulantes. Inicialmente, neutrófilos e, posteriormente, monócitos e linfócitos são recrutados para o local de inflamação, no qual produzem ERO<sub>N</sub> e enzimas proteolíticas para limpar e reparar o tecido lesionado. Há liberação de citocinas inflamatórias<sup>6</sup>.

Produção de ERO<sub>N</sub> durante o metabolismo do ADP



**Figura 7.6** Catabolismo do trifosfato de adenosina (ATP) durante a isquemia (ocorrida na contração muscular) formando hipoxantina e conversão de xantina óxido redutase (XOD) em xantina oxidase (XO). XO é a fonte de oxigênio para a produção de espécies reativas de oxigênio na reperfusão (ocorrida no relaxamento muscular). ADP = difosfato de adenosina; ERO<sub>N</sub> = espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Adaptada de Cruzat, Rogero, Borges<sup>6</sup>.

Após uma corrida de maratona ou ciclismo, ocorre lesão tecidual e inflamação local com leucocitose que inclui neutrofilia e aumento da ativação de leucócitos, decorrentes da lesão de fibras musculares e tecido conectivo durante a contração muscular. Após uma corrida de maratona, pode ocorrer um aumento de mais de 4 vezes na contagem de neutrófilos e de 1,4 vez na capacidade de geração de radicais de oxigênio pelos neutrófilos<sup>27-28</sup>. A concentração plasmática de mieloperoxidase também aumenta, refletindo na ativação de neutrófilos polimorfonucleares com geração de ERON<sup>28</sup>.

### **Metabolismo das catecolaminas**

Durante o exercício físico, ocorre aumento da produção de catecolaminas (adrenalina e outras), as quais podem produzir espécies reativas de oxigênio, seja pela metabolização pela MAO ou por autooxidação<sup>24</sup>.

### **Comprometimento de enzimas antioxidantes**

A geração de lactato a partir da glicólise pode reduzir os níveis de dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido (NADH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*) e NADPH nas células e comprometer a função de enzimas antioxidantes<sup>24</sup>. A glutatona redutase, enzima responsável pela regeneração da GSH a partir da GSSG é dependente de NADPH e magnésio.

### **Acidose**

No metabolismo anaeróbico pode ocorrer acidose local devido ao acúmulo de lactato. O meio ácido promove liberação de oxigênio da hemoglobina e aumento da PO<sub>2</sub> nos tecidos (efeito de Bohr)<sup>28</sup>. Uma outra fonte de ERON pode ser a liberação de ferro da transferrina, que também é promovida pela acidose, disponibilizando o ferro para geração de ERON<sup>28</sup>. No entanto, esses efeitos da acidose ainda são questionáveis *in vivo*.

### **Contração muscular**

Há evidências de que a contração muscular pode produzir radicais hidroxila. A origem celular dessas espécies radicalares não foi definida porque o tecido muscular contém outros tipos de células, incluindo células endoteliais, fibroblastos e linfócitos, que podem contribuir potencialmente para a geração de radicais livres. A produção de radical hidroxila pelos miócitos tem sido demonstrada por ensaios *in vitro*<sup>23</sup>.

## **■ Avaliação do estresse oxidativo no exercício**

Para verificar o estresse oxidativo agudo em resposta à atividade física, muitos pesquisadores têm avaliado vários marcadores no sangue, na urina e no ar expirado. Mais comumente, produtos da peroxidação lipídica são avaliados, mas modificações no padrão antioxidante, como glutatona, vitaminas, enzimas antioxidantes, produtos de oxidação de proteínas e DNA, também são usados<sup>29</sup>.

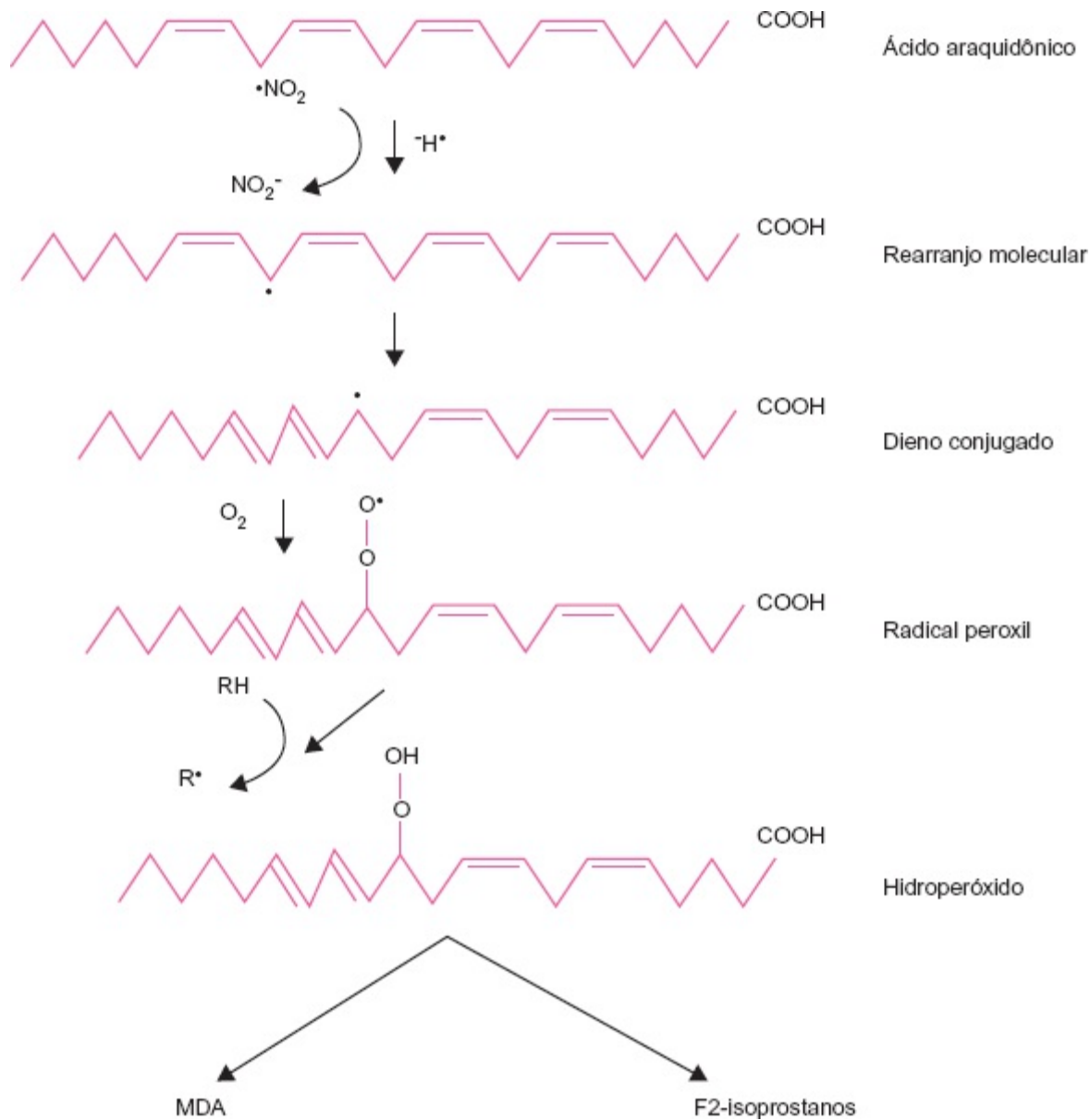
A avaliação da peroxidação lipídica inclui pentano expirado, malondialdeído (MDA), hidroperóxidos lipídicos, isoprostanos e dienos conjugados. A maioria dos estudos usou MDA como medida do estresse oxidativo imposto pelo exercício. Quando radicais livres são gerados, podem atacar ácidos graxos poli-insaturados, que são degradados em produtos voláteis como etano e pentano e aldeídos de baixo peso molecular como MDA (Figura 7.7). Pentano expirado pode ser medido por técnicas de cromatografia gasosa. Vários estudos verificaram que ocorre um

aumento de pentano expirado durante e imediatamente após o exercício aeróbico<sup>30,31</sup>.

O método mais comum para avaliar MDA no exercício é o ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, *thiobarbituric acid reactive substances*) e a grande maioria encontrou um aumento de TBARS após diversos tipos de exercício<sup>32</sup>. Porém esse método tem sido criticado por ser pouco específico<sup>33</sup>.

Hidroperóxidos lipídicos (LOOH), isoprostanos e dienos conjugados são outros produtos da peroxidação lipídica frequentemente avaliados. Os LOOH são produtos intermediários da peroxidação lipídica (Figura 7.7). Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) com detecção de quimioluminescência e métodos enzimáticos são usados para detectar LOOH no plasma e em tecidos<sup>32</sup>. Observa-se que LOOH aumentaram após exercício isométrico repetitivo, mas não após o exercício aeróbico<sup>32</sup>.

F2-isoprostanos são produzidos por peroxidação do ácido araquidônico e são quantificados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas<sup>33</sup>. Mastaloudis *et al.*<sup>34</sup> relataram um aumento de 43% na concentração plasmática de F2-isoprostanos após uma ultramaratona (50 km). No processo de peroxidação lipídica, ocorre a formação de dienos conjugados (ácidos graxos com ligações duplas alternadas) (Figura 7.7) e o tempo necessário para que comecem a ser produzidos em um sistema de oxidação é chamado de *lag phase*, portanto, quanto maior o tempo da *lag phase*, menor a suscetibilidade à oxidação da amostra. Diversos estudos têm demonstrado que o exercício aumenta a formação de dienos conjugados e diminui a *lag phase* de oxidação da LDL<sup>35,36</sup>.



**Figura 7.7** Passos da peroxidação lipídica. Adaptada de Halliwell e Gutteridge<sup>5</sup>.

Um aumento da concentração plasmática de carbonilas tem sido encontrado após o exercício aeróbico, mas não após o exercício isométrico<sup>33</sup>. Quando as ERON atacam aminoácidos, formam-se grupos carbonila que são medidos por HPLC ou ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). A excreção urinária de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) aumenta após o exercício e é considerada uma medida da oxidação do DNA<sup>37</sup>.

## ■ Mudanças nas concentrações de antioxidantes após o exercício

Vários pesquisadores têm mostrado que o exercício físico de alta intensidade causa mudanças nas concentrações de GSH, tanto no plasma como no fígado de ratas, diminuindo a capacidade de defesa antioxidante das células<sup>20,38</sup>. O influxo de GSSG das células para o plasma é considerado um indicador de estresse oxidativo. Observa-se, ainda, que existe uma correlação linear entre as concentrações de lactato e de GSSG no sangue. Modificações nas concentrações de GSH e GSSG e um aumento da atividade de glutathiona redutase (enzima que regenera GSH a partir de GSSG) também são encontradas em eritrócitos, após o exercício<sup>20,39,40</sup>. Alguns estudos têm demonstrado um aumento das concentrações plasmáticas de ácido ascórbico imediatamente após o exercício<sup>41</sup>. No entanto, após 24 h, a concentração diminui ou retorna ao seu nível basal<sup>42,43</sup>. Esse aumento da



concentração de ácido ascórbico pode ser resultado de uma liberação concomitante de cortisol e ácido ascórbico a partir da glândula adrenal. A posterior redução da concentração de ascorbato pode ocorrer devido ao aumento do estresse oxidativo. Com relação às concentrações de vitamina E após o exercício, várias contradições têm sido encontradas, sendo que alguns estudos reportam aumento de concentração e outros, diminuição<sup>43,44,45</sup>. Essa variabilidade pode ser em virtude da diferença no tipo e na intensidade do exercício físico realizado, no tempo e no nível de treinamento dos indivíduos, além de fatores do meio ambiente ou alterações do volume plasmático. Após o exercício físico intenso, pode ocorrer diminuição da atividade de enzimas antioxidantes (SOD, CAT e GPx) no plasma e nos eritrócitos causada pela inativação e proteólise dessas enzimas e estimulada pela elevada produção de radicais livres<sup>46</sup>.

## ■ Adaptações ao treinamento

A atividade física está associada ao estresse oxidativo por duas vias. Por um lado, o exercício aumenta o metabolismo oxidativo e este induz o estresse oxidativo; por outro lado, as adaptações ao exercício regular de intensidade moderada induzem um efeito protetor antioxidante. Os efeitos indesejáveis do exercício extenuante são evitados, pelo menos em parte, pelo treinamento. O treinamento reduz a suscetibilidade dos músculos às ERO e induz o aumento das enzimas antioxidantes. O exercício regular produz várias adaptações fisiológicas: o treinamento tem efeitos positivos sobre a circulação cardiovascular; induz várias mudanças nas células que podem combater o aumento da geração de radicais livres mais eficientemente. A magnitude da adaptação coincide com a magnitude da geração de ERO, porém a adaptação é um processo lento. Há várias teorias sobre a adaptação do organismo ao estresse oxidativo, durante o exercício regular:

- O metabolismo intermediário adapta-se ao aumento da demanda de geração de energia com um aumento da concentração de enzimas envolvidas neste processo<sup>47,48</sup>. A quantidade de mitocôndrias nos músculos aumenta, mas a concentração das enzimas permanece inalterada em cada mitocôndria. Isso reduz a capacidade oxidativa de cada mitocôndria, o que pode reduzir a geração de ERO<sup>49</sup>
- As enzimas antioxidantes adaptam-se ao treinamento. Vários estudos têm mostrado que o treinamento aumenta a concentração de glutatona e a atividade de catalase e superóxido dismutase nos músculos e plasma após exercício agudo e crônico. No fígado, as atividades da SOD e da catalase permanecem inalteradas<sup>50-52</sup>. Cada órgão ou tecido do organismo pode ajustar as concentrações das enzimas antioxidantes ao exercício regular, de modo a estar de acordo com o seu padrão metabólico e a disponibilidade dos antioxidantes. No entanto, essas adaptações dependem também da capacidade individual de adaptação muscular ao exercício<sup>6</sup>
- Alguns resultados sugerem que o exercício regular reduz a ligação de ferro nos músculos, o que pode oferecer proteção contra a lesão oxidativa induzida por ERO, via reação de Fenton, durante o exercício exaustivo<sup>53</sup>
- O treinamento afeta o sistema imune. Os neutrófilos de indivíduos treinados têm menor capacidade de produzir ERO microbicidas<sup>54</sup>. Portanto, pessoas treinadas seriam menos suscetíveis a inflamações nos músculos exercitados, porém mais suscetíveis a infecções comuns<sup>54</sup>

- Produção de proteínas de choque térmico (HSP, *heat shock proteins*). O músculo esquelético também produz proteínas de estresse ou HSP, em resposta a alguns tipos de atividade contrátil<sup>21,55</sup>. Essas proteínas agem prevenindo a lesão tissular induzida pelo estresse oxidativo. Os mecanismos para as mudanças adaptativas nas atividades de SOD, CAT ou conteúdo de HSP são desconhecidos, mas recentemente reconheceu-se que alguns radicais livres podem atuar como sinais para modificar a expressão gênica dessas proteínas. Radicais livres ativam ou modificam a atividade de diversos fatores de transcrição redox-sensíveis, tais como, o fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B, *nuclear factor  $\kappa$ -B*)<sup>56</sup>, o ativador de proteína 1<sup>57</sup> e o fator de choque térmico<sup>58</sup>. A atividade contrátil aeróbica de curta duração (p. ex., 15 min) é capaz de induzir uma rápida liberação de radical superóxido do músculo esquelético *in vivo*, originada principalmente pelos miócitos. Esse aumento da produção de ERON promove uma redução rápida e transitória no conteúdo de tióis das proteínas musculares, seguida por um aumento das atividades de SOD, catalase e conteúdo de HSP. Nessa situação, não ocorre lesão das células musculares, sendo que as ERON atuam na sinalização dessas células, promovendo proteção contra possíveis lesões oxidativas<sup>22</sup>.
- Melhora da circulação: evidências recentes indicam que os efeitos benéficos do exercício físico moderado e regular na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares, são decorrentes de uma melhora na função endotelial da circulação coronária, provavelmente em virtude do aumento da síntese ou da reduzida degradação de óxido nítrico, via redução de radicais livres que o inativam. A determinação da eNOS, nas artérias de animais treinados, mostrou um aumento não uniforme da eNOS, o qual ocorre, principalmente, em artérias de menor calibre<sup>59</sup>. Isso é coerente com o fato de que as artérias de menor calibre estão submetidas a uma maior força de cisalhamento (*shear stress*), a qual modula a geração de óxido nítrico pela eNOS. As concentrações de nitrito (metabólito do óxido nítrico) foram medidas antes e depois do exercício em jogadores de futebol, observando-se um aumento de 300% nas concentrações plasmáticas de nitrito após a prática do exercício físico<sup>60</sup>, indicando que a melhora na função cardiovascular induzida pelo treinamento está relacionada a um aumento da síntese de óxido nítrico. Todas as isoformas da NOS, incluindo uma variante da NOS neuronal, são expressas no músculo esquelético dos mamíferos<sup>61</sup>. As funções do músculo esquelético reguladas pelo óxido nítrico, ou moléculas dele derivadas, incluem a autorregulação do fluxo sanguíneo, a diferenciação de miócitos, a respiração e a homeostase da glicose<sup>61</sup>. Camundongos hipercolesterolêmicos apresentam capacidade aeróbica reduzida e menor síntese de óxido nítrico em resposta ao exercício. A administração de L-arginina (um dos substratos da NOS) restaura a síntese de óxido nítrico induzida pelo exercício e normaliza a capacidade aeróbica nesses animais. Em camundongos normais, a L-arginina aumenta a síntese de óxido nítrico induzida pelo exercício e melhora a capacidade aeróbica<sup>62</sup>. Durante o exercício físico, um aumento da produção de óxido nítrico e do radical superóxido pode resultar em efeitos indesejáveis, visto que esses dois radicais livres podem reagir entre si, inativando o óxido nítrico com a formação de peroxinitrito (Figuras 7.2 e 7.3), o que resulta em menor vasodilatação e modificação de proteínas devido à formação de nitrotirosina<sup>5</sup>.
- Exercício anaeróbico: há poucas informações disponíveis sobre modificações oxidativas

induzidas pelo exercício anaeróbico. Evidências recentes indicam que o trabalho anaeróbico de alta intensidade provoca modificações oxidativas em biomoléculas, porém o treinamento anaeróbico crônico pode também induzir adaptações que atenuam o estresse oxidativo, como as citadas anteriormente<sup>63</sup>.

## ► Suplementação de antioxidantes e exercício físico

A nutrição é a base do bom rendimento no exercício físico. Os atletas se submetem a consideráveis exigências à medida que progridem em seu treinamento e nível de competição. Para atingir suas metas de competição, necessariamente, devem ter uma prática nutricional ideal. No entanto, as substâncias ingeridas podem ter uma importância que vai além da sua função bioenergética, tal como a proteção contra os danos tissulares causados pelo exercício físico exaustivo e o treinamento ou o controle da fadiga. Vários antioxidantes têm sido utilizados para minimizar o estresse oxidativo e, conseqüentemente, os danos provocados pelo exercício físico intenso, tais como betacaroteno, vitamina C, vitamina E, glutatona, N-acetilcisteína, coenzima Q10, selênio etc. A suplementação de antioxidantes é necessária caso os atletas não estejam se alimentando com uma dieta adequadamente rica em antioxidantes, o que não seria incomum, visto que são recomendadas aos atletas em competição dietas ricas em carboidratos (para um suprimento imediato de energia) e adequadas em lipídios (fontes de vitaminas lipossolúveis).

Muitos estudos têm indicado que a suplementação com vitamina E e vitamina C diminui o estresse oxidativo associado ao exercício físico em humanos<sup>64-66</sup>, porém existem poucas evidências de que melhorem o rendimento físico. Não se observou um aumento do consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  máx) com a suplementação de vitamina E. Porém, a vitamina E pode melhorar o desempenho em virtude dos seus efeitos no aumento da tolerância à baixa pressão de oxigênio e na melhora da eficiência miocárdica e da dilatação capilar periférica<sup>67,68</sup>. A suplementação com vitamina E tem mostrado efeitos positivos quanto ao aumento da capacidade aeróbica em altitudes elevadas (em alpinistas) em comparação com o uso de placebo. Assim, em condições de baixa pressão parcial de oxigênio ( $\text{PO}_2$ ), tais como as encontradas em altitudes elevadas, a vitamina E pode ter efeito ergogênico. A suplementação de vitamina C não melhora o desempenho no exercício físico<sup>69-71</sup>.

## ■ Antioxidantes e prevenção do dano muscular

Algumas pesquisas têm focado o efeito da suplementação de vitamina C na concentração da lesão muscular induzida pelo exercício. A suplementação com vitamina C pode reduzir, em alguns casos, a dor muscular provocada pelo exercício<sup>72</sup>. Indivíduos suplementados com 400 mg de vitamina C por 21 dias recuperaram a resistência e a função contrátil mais rapidamente após lesão muscular do que indivíduos suplementados com 400 mg de vitamina E ou placebo<sup>73</sup>. O dano muscular causado pelo exercício físico pode ser minimizado, pelo menos em parte, mediante a administração de vitamina E. A suplementação de vitamina E reduz o aumento da liberação das enzimas CK e DHL<sup>74,75</sup>, que são marcadores da lesão muscular, sugerindo uma redução no dano muscular causada pelo exercício físico intenso. Porém, a resposta à suplementação parece estar relacionada à intensidade do exercício. Corredores de longa distância ingeriram 400 UI de vitamina E e 200 mg de vitamina C por 4 semanas antes de uma maratona e mostraram menor

lesão muscular indicada por atividade plasmática de CK<sup>74</sup>. Outro estudo mais recente não mostrou qualquer vantagem do uso da associação de vitaminas C e E após uma corrida em descida sobre a lesão muscular<sup>76</sup>.

A administração de alopurinol (um inibidor da xantina oxidase) reduz a formação de glutatona oxidada, decorrente do exercício, evitando o aumento plasmático de enzimas intracelulares indicadoras de dano tissular, tais como a CK e a AST<sup>14</sup>. Portanto, o alopurinol poderia atuar como um fator de proteção contra o dano muscular induzido pelo exercício físico.

## ■ Antioxidantes e inibição da peroxidação lipídica

Estudo demonstrou que a administração de vitamina E reduz a peroxidação lipídica induzida pelo exercício<sup>77</sup>. A suplementação de 400 mg/dia de vitamina C por 3 semanas aumenta a capacidade antioxidante do plasma em pessoas submetidas a exercícios físicos regulares. A deficiência de selênio causa um aumento do estresse oxidativo durante o exercício físico exaustivo<sup>78</sup>. A suplementação de 100 a 180 µg/dia de selênio promove um aumento da atividade da glutatona peroxidase e reduz a peroxidação lipídica em resposta ao exercício<sup>79,80</sup>. No entanto, os efeitos da administração de antioxidantes isolados são controversos. Resultados mais consistentes têm sido obtidos com associação de antioxidantes, pois os principais antioxidantes agem conjuntamente (ver Figura 7.5). O efeito da suplementação com uma mistura de antioxidantes (vitamina E, 600 mg; vitamina C, 1.000 mg; e betacaroteno, 32 mg) foi avaliado em um grupo de jogadores de basquete, em comparação a um grupo placebo, durante um período de competição de 32 dias<sup>81</sup>. Após esse período, o grupo suplementado com placebo mostrou uma diminuição da concentração plasmática de vitamina E, retinol e, principalmente, vitamina C. Em contraste, o grupo suplementado com antioxidantes teve as concentrações plasmáticas de vitamina E aumentadas, uma menor redução das concentrações plasmáticas de retinol e vitamina C e uma redução da peroxidação lipídica no plasma. As concentrações de betacaroteno não sofreram modificações significativas. Esse estudo demonstrou um efeito favorável da suplementação de substâncias antioxidantes sobre o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica em jogadores de basquete treinados em período de competição. A suplementação com vitamina E, selênio, glutatona e cisteína por 3 semanas diminuiu a peroxidação lipídica plasmática em ciclistas submetidos a treinamento diário<sup>82</sup>. A suplementação com uma associação de 13,5 mg de vitamina E e 90 mg de coenzima Q10 não atenuou a oxidação de lipoproteínas ou a lesão muscular induzida pelo exercício físico exaustivo, como uma maratona<sup>83</sup>, sugerindo a necessidade de doses maiores para a obtenção de um efeito sobre a peroxidação lipídica. Alguns estudos sugerem uma suplementação com 100 a 200 mg de vitamina E diariamente para a prevenção do estresse oxidativo em atletas, mas ainda não existe um consenso a esse respeito<sup>84</sup>. A suplementação com N-acetilcisteína (que aumenta a síntese de GSH)<sup>85</sup> ou a combinação de vitamina C (2 g) e glutatona (1 g)<sup>86,87</sup> reduz o aumento de GSSG induzido pelo exercício.

## ► Considerações finais

Enquanto o exercício físico moderado e regular representa uma prática saudável, o exercício físico de alta intensidade e extenuante pode causar danos musculares. Esse dano é decorrente, em parte, de lesões oxidativas causadas pelos radicais livres. A administração de antioxidantes e o treinamento adequado previnem, parcialmente, o dano induzido pelo exercício. No entanto, até o

presente, os estudos existentes ainda são insuficientes para possibilitar a recomendação da suplementação antioxidante para atletas ou pessoas que se exercitam regularmente, em razão das contradições encontradas na literatura quanto aos efeitos da suplementação e à dose a ser utilizada. Essas recomendações só serão possíveis após a realização de estudos de intervenção randomizados adequadamente planejados. Portanto, essa área ainda é um campo fértil para investigação, que deve ser multidisciplinar e envolver pesquisadores e profissionais das áreas de nutrição, educação física, bioquímica e fisiologia, entre outras.

## ► Referências bibliográficas

1. Zhang C. Effects of interventions on oxidative stress and inflammation of cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 2011 January. 26;3(1):18-24.
2. Çiçek D. Exercise and oxidative stress. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006;6:141-2.
3. Jammer Y, Steinberg JG, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome combines increased exercise-induced oxidative stress and reduced cytokine and Hsp responses. *J Intern Med.* 2009 Aug; 266(2):196-206. Epub 2009 May 19.
4. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic Medicine.* 2009;8:1.
5. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* New York: Oxford University Press; 1999. 936 p.
6. Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte.* Set/Out. 2007;13(5).
7. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science.* 1978;201(1):875-80.
8. Haber R, Weiss J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc R Soc Lond Ser.* 1934;147:332-51.
9. Butler J, Land EJ. Pulse radiolysis. In: Punchard NA, Kelly FJ. *Free radicals: a practical approach.* 1<sup>st</sup>. ed. Oxford: IRL Press; 1996. p. 47-61.
10. Hazen SL et al. Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes. *Circ Res.* 1999;85:950-8.
11. Podrez EA et al. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form *in vitro*. *J Clin Invest.* 1999;103:1547-60.
12. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
13. Vallance P, Moncada S. Role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New Horizons.* 1993;1(1):77-86.
14. Lancaster JJR. Nitric oxide: principles and actions. New Orleans: Academic Press; 1996. p. 39-41.
15. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human diseases: where are we now? *J Lab Clin Med.* 1991;119:598-620.
16. Steinberg D. LDL oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem.* 1997;272:20963-6.
17. Gómez-Cabrera MC et al. Deporte de alta competición y daño oxidativo: papel de los nutrientes antioxidantes. *Antioxidantes y calidad de vida.* 2000;7(31):4-10.
18. Young AJ, Lowe GM. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2001;85(1):20-7.
19. Kris-Etherton PM et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med.* 2002;113(9B):71S-88S.
20. Alessio H. Exercise-induced oxidative stress. *Medical Science Sports Exercise.* 1993;25:218-24.



21. Moller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chemico-biological Interactions*. 1996;102:17-36.
22. McArdle A, Pattwell A, Vasilaki RD. Contratile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptative responses. *Am J Physiol*. 2001;280:C621-C627.
23. McBride JM et al. Effects of resistance exercise on free radical production. *Medicine & Science in Sport & Exercise*. 1998;30(1):67-72.
24. Sjödin B, Westing YH, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Medicine*. 1990;10:236-54.
25. Leaf DA et al. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(8):1036-9.
26. Worbarsht ML, Fridovich I. Hyperoxia during reperfusion is a factor in reperfusion injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 1989;6:61-2.
27. Ciuffetti G, Mercuri M, Mannarino E. Are leucocyte-derived free radicals involved in ischaemia in human legs? *Eur J Clin Invest*. 1991;21:111-7.
28. Hessel E et al. Oxygen radical generation of neutrophils: a reason for oxidative stress during marathon running? *Clinica Chimica Acta*. 2000;298:145-56.
29. Pereira IRO, Barros MP, Moriel P. Avaliação do estresse oxidativo como indicador do estado nutricional. In: Toledo JOT, Ribeiro SML (Orgs.). *Avaliação nutricional: teoria e prática*. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 168-79.
30. Pincemail J et al. Exercise induces pentane production and neutrophil activation in humans. Effect of propranolol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;61(3-4):319-22.
31. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189(1-2):41-54.
32. Alessio HM et al. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9):1576-81.
33. Roberts LJ 2nd, Morrow JD. Isoprostanes. Novel markers of endogenous lipid peroxidation and potential mediators of oxidant injury. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;744:237-42.
34. Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radical Biol Med*. 2001;31:911-22.
35. Liu ML et al. Marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation *in vitro* and modifies plasma antioxidants. *Am J Physiol*. 1999;276(6, pt. 1):E1083-91.
36. Sanchez-Quesada JL. Ascorbic acid inhibits the increase in low-density lipoprotein (LDL) susceptibility to oxidation and the proportion of electronegative LDL induced by intense aerobic exercise. *Coron Artery Dis*. 1998;9(5):249-55.
37. Okamura K et al. Effect of repeated exercise on urinary 8-hydroxy-deoxyguanosine excretion in humans. *Free Radic Res*. 1997;26(6):507-14.
38. Pyke S, Lew H, Quintanilha A. Severe depletion in liver glutathione during physical exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986;139:926-31.
39. Balakrishnan SD, Anuradha CV. Exercise, depletion of antioxidants and antioxidant manipulation. *Cell Biochemistry and Function*. 1998;16:169-275.
40. Brites FD et al. Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. *Clinical Science*. 1999;96:381-5.
41. Gleeson M, Robertson JD, Maughan RJ. Influence of exercise on ascorbic acid status in man. *Clin Sci*. 1987;73:501-5.
42. Duthie GG et al. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch*



- Biochem Biophys. 1990;82:78-83.
43. Camus G et al. Tocopherol mobilization during dynamic exercise after beta-adrenergic blockade. Arch Int Physiol Biochim Biophys. 1990;98:121-6.
  44. Hübner-Wo'zniak E et al. Effects of graded treadmill exercise on the activity of blood antioxidant enzymes, lipid peroxides and nonenzymatic antioxidants in long-distance skiers. Biol Sport. 1994;11:217-26.
  45. Toskulkao C, Glinsukon T. Endurance exercise and muscle damage: relationship to lipid peroxidation and scavenging enzymes in short and long distance runners. Jpn J Fitness Sports Med. 1996;45:63-70.
  46. Holloszy JO, Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. Ann Rev Physiology. 1996;38:273-91.
  47. Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. Physiol Rev. 1991;71:541-85.
  48. Davies KJA, Packer L, Brooks GA. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. Arch Biochem Biophys. 1981;209:539-54.
  49. Alessio HM, Golfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. Journal of Applied Physiology. 1988;64:1333-6.
  50. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. Med Sci Sports Exer. 1993;25:225-31.
  51. Tiidus PM, Houston ME. Antioxidant and oxidative enzyme adaptations to vitamin E deprivation and training. Med Sci Sports Exer. 1994;26:354-9.
  52. Jenkins RR, Krause K, Schofield LS. Influence of exercise on clearance of oxidant stress products and loosely bound iron. Med Sci Sports Exer. 1993;25:213-7.
  53. Smith JA et al. Exercise, training and neutrophil microbicidal activity. Int J Sportys Med. 1990;11:179-87.
  54. McArdle MJ, Jackson MJ. Exercise, oxidative stress and ageing. J Anat. 2000;197:539-41.
  55. Janssen YM, Sem CK. Nuclear factor kappa B activity in response to oxidants and antioxidants. Methods Enzymol. 1999;300:363-74.
  56. Dalton TP et al. Oxidative stress activates metal-responsive transcription factor-binding activity. J Biol Chem. 1996;271:26233-41.
  57. Storz G, Polla BS. Transcriptional regulations of oxidative stress-inducible genes in prokaryotes and eukaryotes. In: Feige U et al. Stress inducible cellular response. Basel: Birkhauser Verlag; 1996. p. 239-54.
  58. Laughlin MH et al. Training induces nonuniform increase in eNOS content along the coronary arterial tree. J Appl Physiol. 2001;90:501-10.
  59. Maddali S et al. Post-exercise increase in nitric oxide in football players with muscle cramps. Am J Sports Med. 1998;26(6):820-4.
  60. Stamler JS, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. Physiological Reviews. 2001;81(1):209-37.
  61. Maxwell AJ et al. L-Arginin enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production. J Appl Physiol. 2001;90:933-8.
  62. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. Can J Appl Physiol. 2004;29(3):245-63.
  63. Sacheck JM, Decker EA, Clarkson PM. The effect of diet on vitamin E intake and oxidative stress in response to acute exercise in female athletes. Eur J Appl Physiol. 2000;83(1):40-6.
  64. Itoh H et al. Vitamin E supplementation attenuates leakage of enzymes following 6 successive days of running training. Int J Sports Med. 2000;21(5):369-74.
  65. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. Am J Clin Nutr. 2000;72(2 Suppl.):647S-52S.
  66. Bryant RJ, Ryder J, Martino P et al. Effects of vitamin E and C supplementation either alone or in

- combination on exercise-induced lipid peroxidation in trained cyclists. *J Strength Cond Res.* 2003;17:792-800.
67. Cannon JG, Orencole SF, Fielding RA et al. Acute phase response in exercise: interaction of age and vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release. *Am J Physiol.* 1990;259:R1214-R1219.
  68. Maxwell SR, Jakeman P, Thomason H et al. Changes in plasma antioxidant status during eccentric exercise and the effect of vitamin supplementation. *Free Radic Res Commun.* 1993;19:191-202.
  69. Avery NG, Kaiser JL, Sharman MJ et al. Effects of vitamin E supplementation on recovery from repeated bouts of resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 2003;17:801-9.
  70. Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR et al. Vitamin E and immunity after the Kona Triathlon World Championship. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1328-35.
  71. Thompson D, Williams C, Kingsley M et al. Muscle soreness and damage parameters after prolonged intermittent shuttle-running following acute vitamin C supplementation. *Int J Sports Med.* 2001;22:68-75.
  72. Jakeman P, Maxwell S. Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1993;67(5):426-30.
  73. Rokitzki L, Logemann E, Huber G. Alpha-tocopherol supplementation in racing cyclists during extreme endurance training. *Int J Sport Nutr.* 1994;4(3):253-64.
  74. Heigheim I et al. The effects of vitamin E on serum enzyme levels following heavy exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1979;40:283-9.
  75. Petersen EW et al. Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(6):C1570-5.
  76. Reddy KV et al. Pulmonary lipid peroxidation and antioxidant defenses during exhaustive physical exercise: the role of vitamin E and selenium. *Nutrition.* 1998;14(5):448-51.
  77. Kobayashi Y. Effect of vitamin E on aerobic work performance in man during acute exposure to hypoxic hypoxia [Dissertation]. University of New Mexico; 1974.
  78. Tessier F et al. Selenium and training effects of the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:390-6.
  79. Krotkieski M et al. Prevention of muscle soreness by pretreatment with antioxidants. *Scand J Med Sci Sports.* 1994;4:191-9.
  80. Schöder H et al. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidants supplement. *Int J Sports Med.* 1999;21:146-50.
  81. Dragan I et al. Studies regarding the effects of Na antioxidant compound in top athletes. *Rev Roum Physiol.* 1991;28:105-8.
  82. Kaikkonen J et al. Effect of combined coenzyme Q10 and alpha-tocopheryl acetate supplementation on exercise-induced lipid peroxidation and muscular damage: a placebo-controlled double-blinded study in marathon runners. *Free Radical Research.* 1998;29(1):85-92.
  83. Takanami Y et al. Vitamin E supplementation and endurance exercise. Are there benefits? *Sports Medicine.* 2000;29(2):73-83.
  84. Shindoh A, Dimarco A, Thomas A. Effect of N-acetylcysteine on diaphragm fatigue. *J Appl Physiol.* 1990;68:2107.
  85. Sastre J, Aseni M, Gasco E. Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood: prevention by antioxidant administration. *Am J Physiol.* 1992;263:R992-5.
  86. Loucks AB, Horvath SM. Athletic amenorrhea: A review. *Med Sci Sports Exerc.* 1985;17:56-66.
  87. Lacort M et al. Protective effect of estrogens and catecholestrogens against peroxidative membrane damage *in vitro*. *Lipids.* 1995;30:141-6.

## ► Bibliografia

- Ayres S, Baer J, Subbian MTR. Exercise-induced increase in lipid peroxidation parameters in amenorreic female athletes. *Fertility and Sterility*. 1998;69(1):73-7.
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *Circulation*. 1987;75:1002-9.
- Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet*. 1994;343:269-70.



## Alimentos Funcionais para Atletas

Tatiana Fiche Salles Teixeira, Cynthia Aparecida de Castro e Ana Vlória Bandeira Moreira



### ► Introdução

Atualmente, não há dúvidas de que o esporte tem um significado importante na sociedade e que os hábitos alimentares influenciam no desempenho dos esportistas.

Atletas de elite representam os extremos do *pool* de genes humanos, cujos volume e intensidade de treinamento atingem os limites físicos, oferecendo um bom modelo para estudo da nutrição e do metabolismo. Embora motivação, treinamento e predisposição genética sejam essenciais para o sucesso do desempenho esportivo, sem a nutrição adequada o potencial total do atleta não é atingido quanto ao pico do desempenho e à manutenção do nível de treinamento, e a recuperação de lesões pode tornar-se mais lenta ao mesmo tempo em que a suscetibilidade às lesões e infecções pode aumentar. Desse modo, a nutrição do atleta tem se tornado o diferencial importante para o desempenho de atletas<sup>1,2</sup>.

No entanto, o aconselhamento nutricional de atletas é dificultado pelo fato de intervenções dietéticas diferirem entre indivíduos e entre modalidades esportivas, bem como pela falta de recomendações como as *Dietary Recommendation Intake* (DRI) específicas para atletas de alto nível, e pelo fato de alimentos desenvolvidos especificamente para atletas serem inseridos em uma esfera mágica em que os produtos são ditos capazes de aumentar a competitividade do esportista, o que às vezes acaba levando também ao consumo de suplementos/substâncias ilegais e/ou proibidas pelas regras do esporte.

Uma dieta balanceada é mais importante do que um único produto alimentício para o atleta atingir o melhor desempenho<sup>1,2</sup>. Muitas vezes, a grande preocupação dos nutricionistas na alimentação de atletas é atender à alta necessidade de ingestão calórica em função do aumento do gasto energético diário entre 500 e 1.000 kcal por hora de exercício, dependendo do peso corporal e da intensidade do exercício<sup>3</sup>. No entanto, os atletas apresentam muitas outras necessidades além do simples atendimento à demanda energética.

O desafio da equipe de profissionais envolvidos com os atletas é aprofundar e refinar o entendimento dos mecanismos que relacionam exercício e ingestão alimentar e elaborar programas de intervenção bem-sucedidos, equilibrados quanto a macro e micronutrientes, com base nos conhecimentos já existentes, que interfiram em mecanismos nos quais as mudanças dietéticas sugeridas sejam capazes de alterar o desenvolvimento e a progressão de possíveis estados patológicos e melhorar o desempenho<sup>1</sup>. Nesse sentido, conhecer as propriedades de alguns alimentos torna-se importante para a inclusão destes na dieta do atleta.

Os alimentos funcionais foram inicialmente identificados pela sigla FOSHU (*foods for specified health use*) no Japão, na tentativa de explorar a interface entre medicina e nutrição. Os alimentos eram assim denominados por proporcionarem melhores propriedades e funcionalidades benéficas direcionadas para algum uso específico na saúde<sup>4</sup>.

A hipótese-chave para o conceito de alimento funcional é sua capacidade de modular várias funções-alvo no corpo e participar na manutenção de um estado de saúde ao atuar na redução do risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis<sup>4</sup>. O alimento funcional caracteriza-se por conter compostos de ocorrência natural, poder ser consumido como parte da dieta usual e, quando ingerido habitualmente, contribuir para o aumento ou a regulação de um processo ou mecanismo biológico específico para evitar ou controlar alguma doença em particular<sup>5</sup>.

Em função das propriedades de modular, potencializar e antagonizar funções no organismo, os alimentos funcionais são interessantes para os atletas, os quais ao mesmo tempo em que almejam uma nutrição adequada, que potencialize as funções fisiológicas e metabólicas – relacionadas à oxidação de nutrientes<sup>6</sup>, resistência física, anabolismo e catabolismo muscular<sup>7</sup> e do tecido adiposo, regulação acidobásica<sup>8</sup> – para melhorar desempenho e aumentar as chances de vitórias nas competições, necessitam também de cuidados nutricionais para antagonizar as consequências fisiológicas a curto e longo prazo da prática de exercício físico intenso – como distúrbios no funcionamento do sistema reprodutivo feminino<sup>9</sup>, estresse oxidativo<sup>10,11</sup>, disfunção imune<sup>12</sup>, problemas ósseos e articulares<sup>13,14</sup>, lesão muscular, distúrbios gastrintestinais<sup>15,16</sup> – os quais são fatores limitantes da *performance*.

No Brasil, a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) RDC n. 18, de 27 de abril de 2010<sup>17</sup> define atleta como praticante de exercício físico com especialização e desempenho máximos, com o objetivo de participação em esporte com esforço muscular intenso. Por reconhecer que os atletas têm necessidades especiais, essa resolução classifica e define os critérios nutricionais para alimentos específicos para atletas.

Por outro lado, a ANVISA não define alimento funcional, mas regula as alegações relacionadas à propriedade funcional e/ou de saúde que podem ser veiculadas por alimentos. As alegações aprovadas são para formulações alimentares que contenham em sua composição ômega-3, carotenoides (licopeno, luteína e zeaxantina), fibras alimentares (betaglicana, dextrina resistente, fruto-oligossacarídeos, inulina, goma guar parcialmente hidrolisada, lactulose polidextrose, *psyllium*), fitoesteróis, polióis, probióticos e proteína de soja<sup>18</sup>. Assim, ao mesmo tempo em que

alguns desses componentes com propriedade funcional reconhecida não podem ser adicionados aos alimentos regulamentados para atletas, eles também não podem ter alegação de propriedade funcional em relação a algum nutriente ou ingrediente (Quadro 8.1)<sup>17,18</sup>.

Com isso, a abordagem de alimentos funcionais para atletas deve ser mais ampla em relação à legislação, tanto no sentido conceitual como no reconhecimento de quais recursos dietéticos apresentam funcionalidade para os atletas. Ao se pensar nos objetivos e necessidades desse público-alvo, os alimentos para atletas, conforme definidos pela legislação brasileira, seriam formulações que exerceriam funcionalidade no sentido de manter e/ou modular uma função-alvo no organismo para aumentar o desempenho.

A literatura ainda é escassa quanto a estudos que utilizam alimentos funcionais para atletas, sendo muito maior a disponibilidade de estudos sobre o uso de recursos ergogênicos e suplementos de nutrientes isolados. Como o equilíbrio da dieta é importante, o foco deste capítulo é o uso de alimentos, que não necessariamente contêm nutrientes reconhecidos pela legislação brasileira como funcionais, mas que possam ser incorporados à dieta habitual do atleta, com ênfase em suas vantagens nutricionais aplicáveis à modulação de funções de interesse ou das consequências da prática esportiva. A funcionalidade dos alimentos pode ser aplicada ao esporte em duas direções (Figura 8.1): melhora do desempenho e prevenção ou redução das consequências da prática de exercício físico intenso.

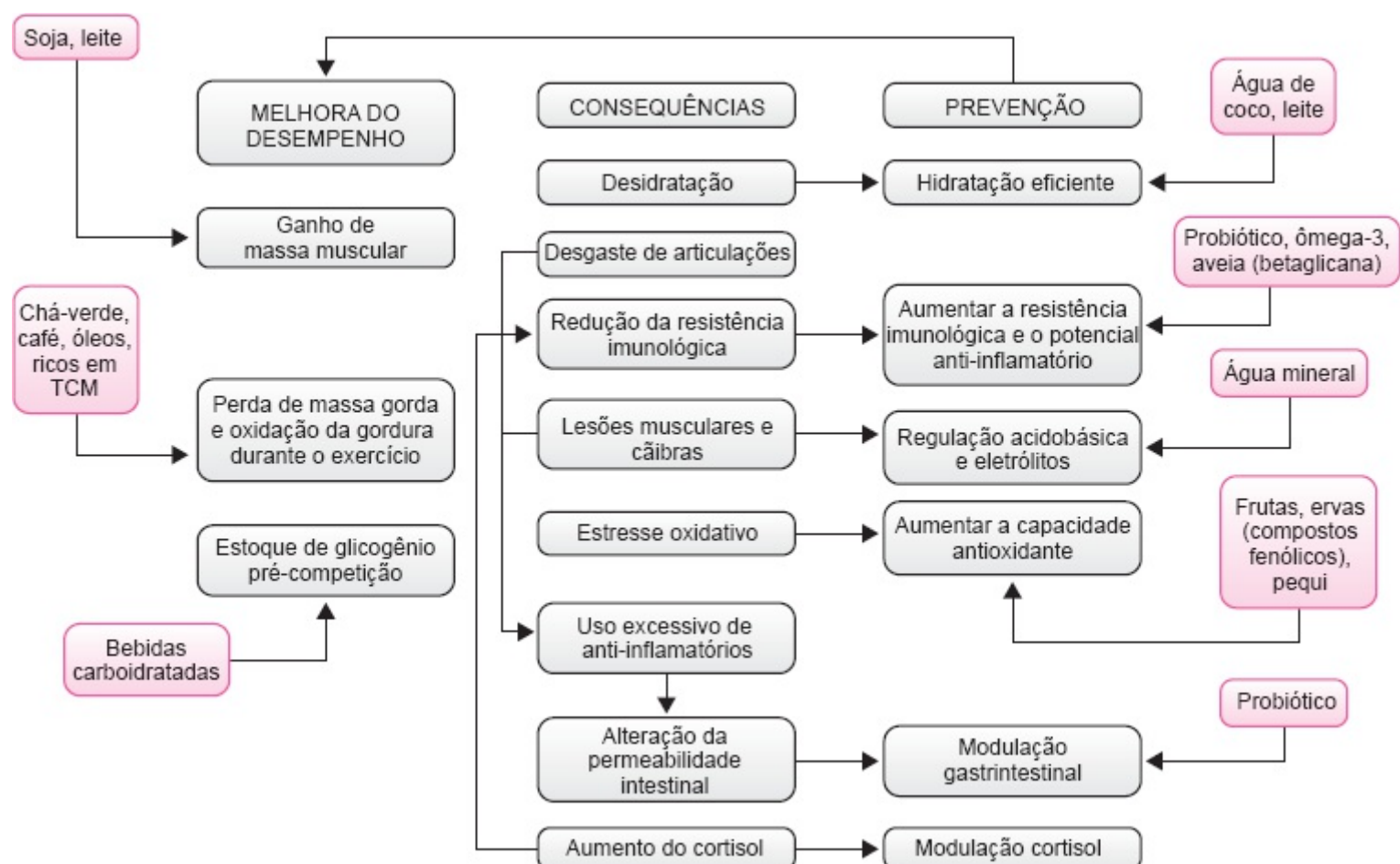
► **Alimentos potencialmente funcionais para hidratação, reposição de glicogênio e equilíbrio acidobásico**

Para a prática de esportes, especialmente para atletas, a desidratação reduz os desempenhos aeróbico, cognitivo e mental, enquanto a super-hidratação pode prejudicar o desempenho, aumentando o risco de hiponatremia<sup>19</sup>.

QUADRO 8.1		Alimentos específicos para atletas segundo RDC nº 18, de 27 de abril de 2010 (ANVISA) <sup>17</sup> e relação com os componentes da lista de alegações de propriedade funcional aprovadas.
Classificação RDC nº 18	Função	Relação com componentes com alegação reconhecida
Suplemento hidreletrolítico	Auxiliar na hidratação	Não podem conter licopeno, ômega-3, quitosana, inulina, probiótico, fitoesteróis
Suplemento energético	Complementar necessidades energéticas	Pode ser adicionado de ômega-3. Não pode ser adicionado de fibras, licopeno, inulina, probiótico, quitosana
Suplemento proteico	Complementar necessidades proteicas	Pode ser adicionado de ômega-3. Não pode ser adicionado de fibras, licopeno, inulina, probiótico, quitosana
Suplemento para substituição parcial de refeições	Complementar a refeição	Pode apresentar ômega-3, quitosana, inulina. Não pode ser adicionado de licopeno, probiótico e fitoesteróis
	Complementar estoque endógeno de	Não pode ser adicionado de quitosana, ômega-3,



Suplemento de creatina	Complementar estoque endógeno de creatina	licopeno, inulina, probiótico, fitoesteróis, fibras e não nutrientes
Suplemento de cafeína	Aumentar resistência aeróbica	Não pode ser adicionado de quitosana, ômega-3, licopeno, inulina, probiótico, fitoesteróis, fibras e não nutrientes



**Figura 8.1** Aplicação da funcionalidade dos alimentos para atletas: recuperação do desgaste físico e melhora do desempenho e prevenção ou melhora das consequências da prática de exercício físico intenso. TCM = triglicerídios de cadeia média.

A hiponatremia ocorre quando há perda excessiva de sais em relação à perda de água ou quando há retenção hídrica em excesso ao conteúdo de sal. Noakes *et al.*<sup>19</sup> reportaram casos de atletas com intoxicação por água que desenvolveram hiponatremia durante um evento de *endurance* cuja etiologia parece estar relacionada à hiper-hidratação voluntária com soluções hipotônicas, combinada a perdas moderadas de sódio e cloreto no suor. Desse modo, a manutenção da hidratação é fundamental, sendo que a quantidade e a composição do líquido ingerido são determinantes para a funcionalidade da bebida para o atleta, seja ela água ou outro tipo de bebida<sup>20</sup>.

Uma bebida, para ter uma boa efetividade no treino, deve ter as seguintes características<sup>21</sup>: possibilitar que os fluidos cheguem rapidamente aos tecidos, fornecer carboidratos durante o exercício, fornecer eletrólitos em níveis adequados, ser palatável e refrescante e não causar

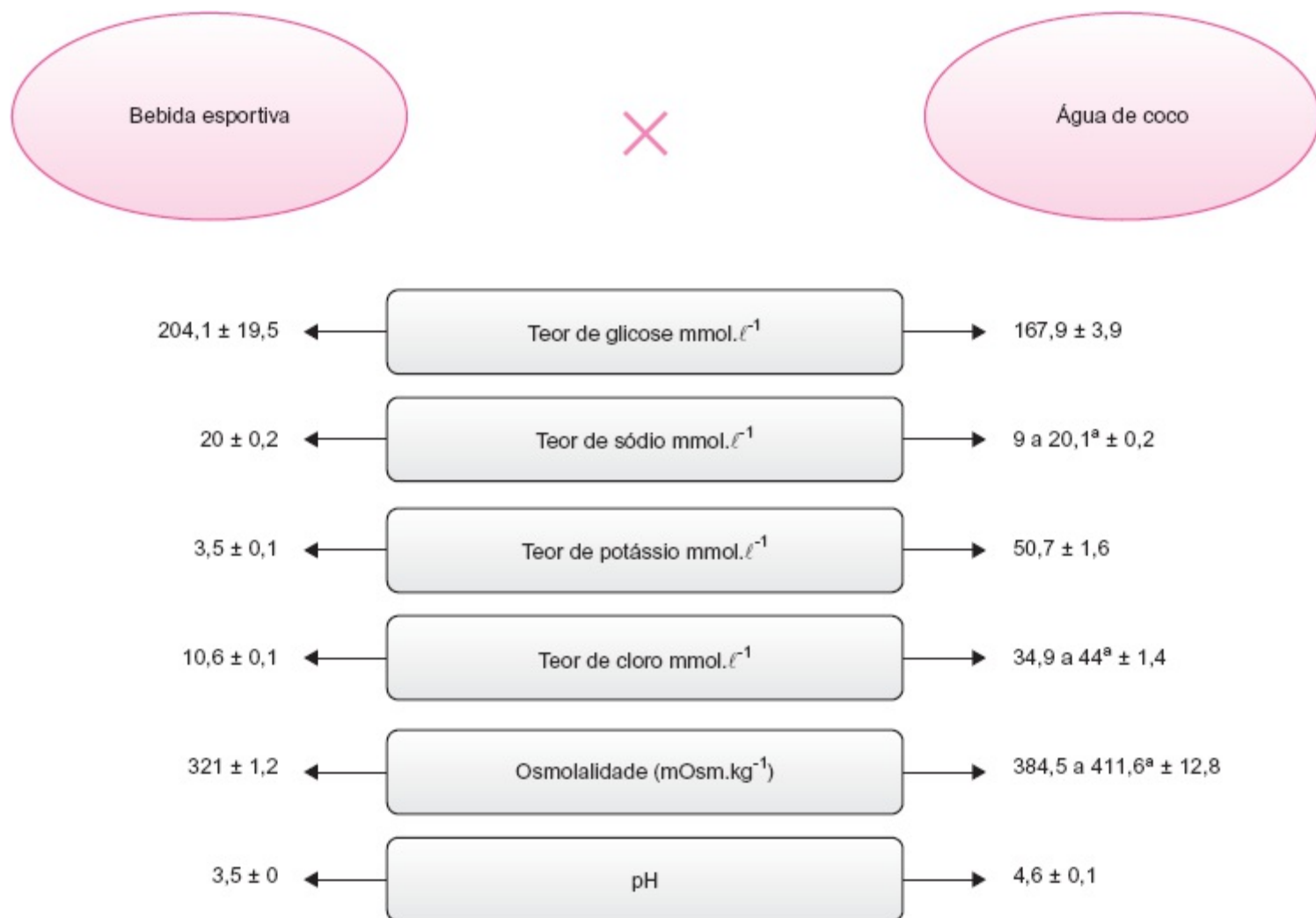
industrialmente (isotônicos) ou o consumo de alimentos naturais. Dois alimentos têm sido apontados como mais eficientes do que a água para a hidratação: água de coco e leite.

A água de coco parece ser mais adequada para o objetivo da hidratação quando comparada à água pura e à bebida carboidratada, por apresentar vantagens em relação ao sabor, sensação de plenitude e náuseas. No entanto, o conteúdo de sódio da água de coco é geralmente menor do que o da bebida esportiva carboidratada, o que pode ser corrigido pelo acréscimo de sódio, sendo essa estratégia interessante para aumentar a eficiência da reidratação por meio desse alimento natural. A presença de sódio ou outro cátion na bebida de reidratação em quantidades suficientes é importante para evitar produção de urina significativa<sup>22</sup>.

A Figura 8.2 ilustra a composição de soluções de reidratação, incluindo água de coco enriquecida com sódio, testadas em um estudo que induziu desidratação por meio de exercício intenso. Destaca-se que o conteúdo de glicose dos dois tipos de água de coco é estatisticamente menor que o da bebida esportiva, enquanto a concentração de potássio e cloro é maior. Após um período de 2 h de reidratação, a hipo-hidratação (medida pela recuperação do peso perdido em relação ao estado hidratado) e o volume de urina acumulado foram maiores, enquanto o volume plasmático e os níveis plasmáticos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  foram menores com o consumo de água em comparação com as outras três bebidas-teste, indicando que a reposição hídrica somente com água pura não é tão eficiente<sup>22</sup>.

Ainda nesse estudo, os níveis de glicose plasmática no período de reidratação foram maiores quando houve o consumo de água de coco e bebida esportiva – ambas contendo glicose – em comparação com a água. A ingestão de carboidratos durante a reidratação é vantajosa para a reposição do glicogênio muscular. Desse modo, esse estudo sugere que a água de coco enriquecida e a bebida esportiva mostraram resultados semelhantes e melhores em relação ao percentual de reidratação e ao índice de reidratação e que, de qualquer maneira, a água de coco apresentou melhor reidratação do que a água. A adição de sódio à água de coco foi importante para aumentar a reidratação da água de coco natural e reduzir desconfortos como náuseas, plenitude e desconforto estomacal<sup>23</sup>.

A ingestão de água para hidratação oferece a limitação de resultar na queda da osmolalidade e da concentração de sódio plasmático, o que estimula a produção de urina, reduz a vontade de consumir mais bebida e atrasa o processo de reidratação. A fração de líquido consumido que é retida no organismo está diretamente relacionada à quantidade de sódio e potássio presente na bebida<sup>24</sup>.



**Figura 8.2** Comparação da composição de uma bebida esportiva e água de coco. Os valores de sódio, cloro e osmolalidade maiores (<sup>a</sup>) da água de coco se referem aos dados da água de coco enriquecida com sódio<sup>23</sup>.

O leite é um alimento rico em nutrientes e que também tem sido estudado como fluido para hidratação com resultados positivos<sup>24</sup>. O consumo de leite com baixo teor de gordura, com ou sem acréscimo de  $20 \text{ nmol}/\ell \text{ NaCl}$  mostrou ser eficiente para hidratação de indivíduos submetidos a protocolo de exercício físico para perda de 1,8% do peso corporal em relação a água e bebida carboidratada. Nesse estudo, a administração das bebidas iniciou-se 20 min após o final do exercício, e o volume consumido foi equivalente a 150% do volume perdido no suor, dividido a cada 15 min por 1 h. A excreção de urina durante o período de recuperação aumentou entre 1 e 2 h após consumo de água e bebida esportiva, enquanto a eliminação cumulativa de urina foi menor com o consumo de leite com ou sem adição de sódio. Os indivíduos mantiveram equilíbrio positivo de fluidos durante o período de recuperação após o consumo de leite e retornaram ao equilíbrio negativo de fluido após 1 h da ingestão das outras bebidas<sup>25</sup>. Os resultados dos estudos têm sugerido que o leite desnatado é mais eficiente do que a água e a bebida carboidratada para repor as perdas de eletrólitos e líquido no suor.

Os repositores hidreletrolíticos conhecidos no mercado como isotônicos são produtos formulados a partir de concentração variada de eletrólitos, associada a concentrações de carboidratos com fim de hidratação. Os eletrólitos repõem parte do sódio, do cloro e do potássio perdidos na transpiração, contribuindo para a manutenção do volume plasmático – por promoverem maior absorção de água – e para a prevenção da hiponatremia, enquanto os

carboidratos favorecem a manutenção da glicemia durante a prática esportiva<sup>26</sup> e poupam o glicogênio muscular e hepático<sup>26,27</sup>. O fornecimento dietético de energia após o exercício é fundamental para repor o glicogênio muscular e assegurar uma recuperação rápida. Vários trabalhos demonstram que o consumo de solução contendo carboidratos e eletrólitos durante o exercício possibilita manter ou melhorar a habilidade e o desempenho dos atletas nos testes, comparado ao grupo que consome um líquido placebo<sup>28-30</sup>, possivelmente por poupar glicogênio<sup>31</sup>. Geralmente, os carboidratos adicionados são derivados da maltodextrina e, futuramente, alimentos funcionais podem ser desenvolvidos para a reposição de líquidos, carboidratos e eletrólitos explorando o potencial das frutas, como o suco de uva, que podem oferecer outros benefícios, como antioxidantes<sup>32</sup>.

A capacidade física, particularmente em exercícios fisi-cos de resistência, além de ser influenciada pela disponibilidade de glicogênio muscular, sofre influência da acidose metabólica transitória, que se caracteriza pelo aumento da concentração de lactato circulante e queda do pH sanguíneo. Isso mobiliza os sistemas de tamponamento extra e intracelulares, o que pode causar mobilização de cálcio dos ossos e aumento da excreção renal deste (por redução da reabsorção tubular renal dele)<sup>33</sup>, de maneira que, em teoria, se não houver reposição adequada, os atletas podem ter prejuízos na saúde óssea.

Altos níveis de ingestão de cálcio e outros cátions alcalinizantes podem ser benéficos para a saúde óssea. A água mineral alcalinizante é um tipo de bebida capaz de influenciar o equilíbrio acidobásico do organismo, sendo que pequenas mudanças no pH têm efeitos cruciais na função celular. A água mineral engarrafada pode oferecer benefícios no aspecto de reposição de eletrólitos em função de sua composição. Águas minerais da Europa e América do Norte foram analisadas quanto aos valores de potencial de carga ácida renal (PCAR) e quais componentes nutricionais poderiam estar condicionando a acidez ou a alcalinidade e o conteúdo de cálcio das águas analisadas. Por motivos geoquímicos, não foram observadas concentrações elevadas de  $\text{SO}_4$  e  $\text{HCO}_3$  na mesma água. Um elevado conteúdo de cálcio foi associado a alto conteúdo de  $\text{SO}_4$  ou alto conteúdo de  $\text{HCO}_3$ . Teoricamente, a excreção de cálcio é aumentada por  $\text{SO}_4$ , enquanto  $\text{HCO}_3$  e baixos valores de PCAR são associados a efeitos positivos nos ossos<sup>34</sup>.

A composição de águas minerais comercializadas varia de acordo com as marcas. Três marcas de água variando quanto ao pH (6,1 a 7,2), teor de cálcio (15,3 a 380 mg/ℓ), magnésio (2,15 a 41 mg/ℓ), sódio (1 a 47 mg/ℓ), sulfato (4 a 235 mg/ℓ) e bicarbonato (50,1 a 1.397 mg/ℓ) foram administradas a pacientes com tendência a formar cálculos renais. A influência da água mineral nos fatores de risco para a formação de cálculos renais parece estar associada a outros componentes como os teores de magnésio, bicarbonato e sulfato. Aumento da excreção de cálcio foi observado com o consumo de água mineral com conteúdo intermediário de cálcio e alto conteúdo do ânion sulfato. Por outro lado, o consumo de água mineral com maior teor de cálcio, a qual também apresenta maior teor de bicarbonato, resultou em excreção aumentada de citrato, provavelmente pela maior absorção intestinal de álcali, o que contribui para aumento do poder inibitório da urina contra a formação de pedras renais<sup>35</sup>. Portanto, embora alguns estudos indiquem que a água não seja tão eficiente na hidratação em relação a outras bebidas, a devida atenção à composição da água mineral talvez esteja sendo subestimada<sup>35</sup>.

As águas minerais – caracterizadas pela pureza na fonte e conteúdo de minerais, elementos-traço e outros constituintes – podem ser divididas em: água de mesa, água dietética e água para cura<sup>36</sup>.

As águas, de um modo geral, podem ser classificadas de acordo com diferentes critérios: ponto de congelamento (isotônica, hipotônica e hipertônica); resíduo seco (muito baixo conteúdo mineral, baixo conteúdo, médio conteúdo e rica em minerais); íon predominante (bicarbonatada, sulfatada, salgada e sulfurosa); e atividade biológica (diurética, catártica, antiflogística). As águas bicarbonatadas são interessantes para os atletas pelo potencial em contrabalancear a acidose metabólica<sup>36</sup> e em contribuir para a recuperação da fadiga. O consumo de bicarbonato de sódio resultou em alcalose muscular leve (sem alterar a *performance*)<sup>37</sup> e em outro estudo contribuiu para melhorar o desempenho em corrida de *sprint*<sup>38</sup>.

## ► Alimentos funcionais que são fontes de antioxidantes

A prática de exercício, embora associada a muitos benefícios, pode estar relacionada ao estresse oxidativo em função da elevada intensidade, com aumento da produção de peroxidação lipídica e concomitante aumento no *turnover* de vitamina E durante um treino de *endurance* em comparação com um período sedentário. Por outro lado, essa atividade intensa pode simultaneamente estimular a defesa antioxidante em resposta ao estresse oxidativo, com aumento plasmático de ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol e ácido úrico<sup>39</sup>. Os mecanismos responsáveis pelo aumento do estresse oxidativo ainda não são totalmente confirmados, e a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO) não necessariamente causa danos oxidativos. O aumento do consumo de oxigênio mitocondrial pode ser uma das causas da produção excessiva de ERO, embora não confirmada. No entanto, as espécies reativas de oxigênio podem contribuir para a fadiga muscular *in situ*<sup>40,41</sup>.

É provável que fatores como duração, intensidade, preparo físico, saúde e condições ambientais exerçam influência na ocorrência e gravidade do estresse ou dano oxidativo. Embora ainda não seja conclusivo que o exercício induza estresse oxidativo ou danos oxidativos, a possibilidade de manipulação do *status* antioxidante por meio da dieta enriquecida com alimentos que são fontes de antioxidantes naturais oferece uma possível estratégia segura para melhorar o desempenho<sup>42</sup>. Alimentação diversificada e equilibrada é importante para manter um *status* antioxidante fisiológico em atletas de ultrarresistência, em referência às recomendações alimentares. Desse modo, alguns alimentos podem ser destacados, seja pela facilidade de inclusão na dieta ou por propriedades destacadas.

## ■ Alimentos que são fontes de compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários que têm importância em vários processos fisiológicos e morfológicos para as plantas. Ao mesmo tempo, têm sido associados aos benefícios à saúde decorrentes do elevado consumo de frutas e vegetais – principais fontes desses compostos –, atribuídos à atividade antioxidante destes. Esse grupo de compostos é formado por moléculas estruturalmente diversas, de maneira que as capacidades antioxidante e quelante são dependentes dos grupos doadores de hidrogênio presentes na estrutura da molécula. Em função da estrutura molecular, podem ser categorizados em várias classes como ácidos fenólicos, benzoquinonas, ácido cinâmico, antraquinonas, flavonoides, flavonas, antocianinas, flavanóis (catequinas) etc. Os ácidos fenólicos, flavonoides e taninos são considerados os principais compostos fenólicos dietéticos. Algumas frutas de destaque no conteúdo total de fenólicos são: maçã, bagas em geral (mirtilo, amora e *cranberry*), uvas-passas, uva vermelha<sup>42,43</sup>. O conteúdo e o perfil dos compostos fenólicos variam conforme a variedade da fruta<sup>44</sup>. Desse modo, o consumo de frutas e verduras

deve ser sempre incentivado na dieta do atleta, por aumentar o consumo de antioxidantes naturais. As frutas, por serem fontes de carboidratos, devem ser estudadas em comparação com outros tipos atualmente utilizados de reposição de carboidratos, como as bebidas carboidratadas.

Os compostos fenólicos também podem oferecer mais benefícios para o atleta além do aumento da defesa antioxidante. Um composto fenólico que oferece potenciais implicações para melhoria do desempenho esportivo é a quercetina, cujas fontes principais são cebola, maçãs e chá-preto<sup>45,46</sup>. A suplementação de 500 mg de quercetina em indivíduos saudáveis e não treinados previamente demonstra o potencial desse nutriente no aumento da resistência no treinamento físico por indivíduos não treinados<sup>47</sup>.

O azeite de oliva é um alimento com cerca de 30 compostos fenólicos, os quais comprovadamente apresentam elevada atividade antioxidante e *scavengers* de radicais livres<sup>48</sup>.

## ■ Especiarias

Nos últimos 20 anos houve um aumento nas pesquisas sobre especiarias, em decorrência da busca de um estilo de vida mais saudável e da constatação de que certos alimentos apresentam substâncias biologicamente ativas, as quais trazem benefícios à saúde ou efeitos desejáveis. Nesse contexto, os vegetais que apresentam propriedades antioxidantes integram o grupo dessas substâncias, cognominadas funcionais, por estarem potencialmente envolvidos na prevenção de doenças<sup>49</sup>.

As evidências científicas possibilitam afirmar que a propriedade antioxidante das especiarias e de outros vegetais se deve, principalmente, a seus compostos fenólicos. Os estudos demonstram que os antioxidantes dietéticos podem ser efetivos na proteção ao dano oxidativo em sistemas *in vivo*, e muitos desses têm sido encontrados em ervas e especiarias<sup>50</sup>. Diversas plantas com atividade antioxidante igual ou superior à dos sintéticos foram identificadas, destacando-se entre elas as especiarias e ervas aromáticas como alecrim, sálvia, tomilho, cravo-da-índia, mostarda, canela e erva-doce<sup>51</sup>, em geral empregadas como ingredientes no processamento de alimentos<sup>49</sup>.

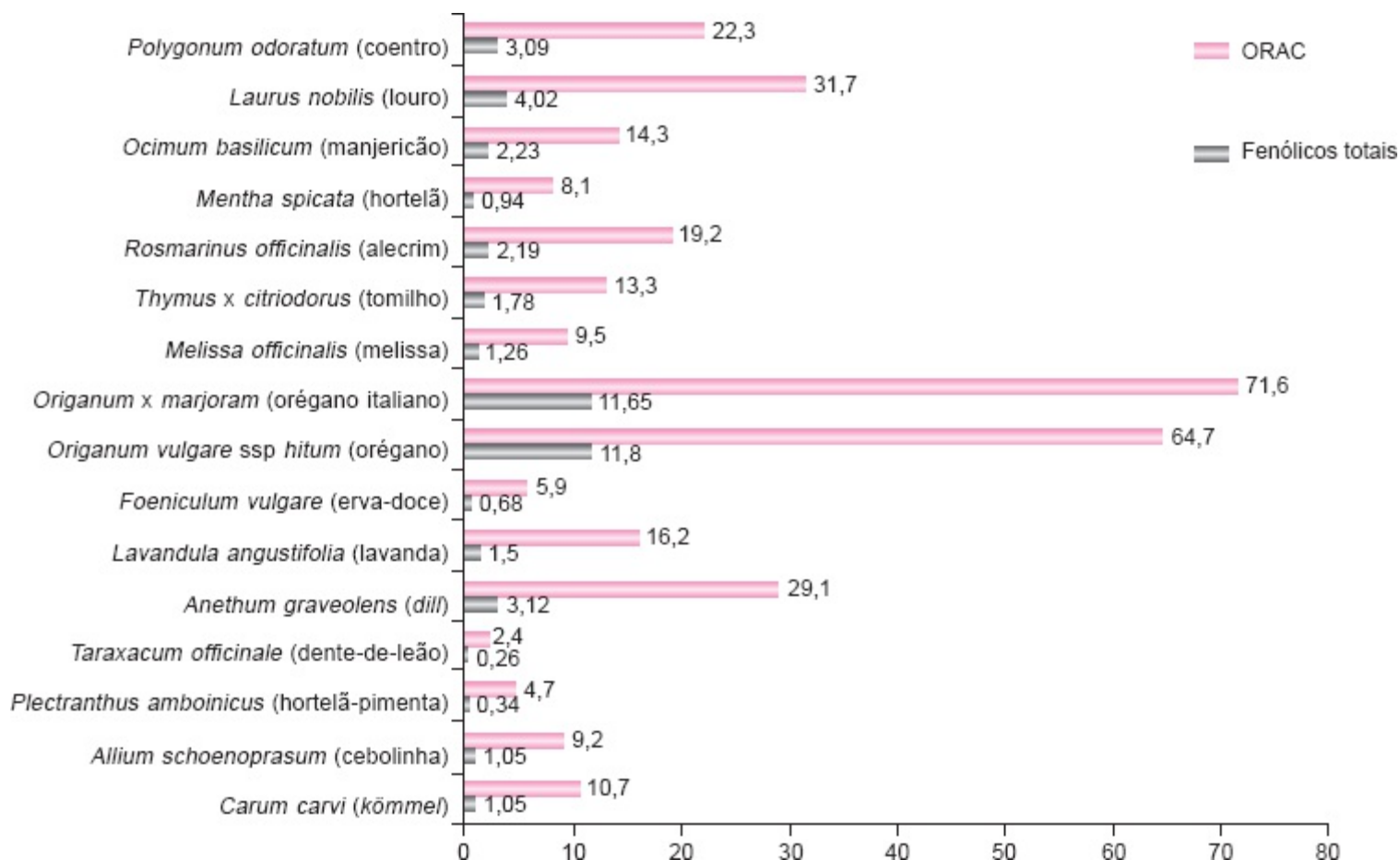
Segundo Moreira e Mancini-Filho<sup>52</sup>, estudos prévios identificaram a presença de grupos hidróxi de compostos fenólicos em especiarias, principalmente na mostarda, associando esses grupos à estabilidade no processo oxidativo. Partindo do pressuposto quanto à atuação dos compostos fenólicos em especiarias, observado em outros estudos, foi feita a avaliação específica da estabilidade antioxidante das substâncias fenólicas de três especiarias muito consumidas e utilizadas na culinária brasileira: a mostarda, a canela e a erva-doce; especiarias que atuam sobre alimentos potencialmente funcionais, inibindo o processo oxidativo. Além disso, também protegem o organismo auxiliando na prevenção de doenças de resposta inflamatória.

Os efeitos benéficos à saúde resultantes desses fitoquímicos têm sido propalados com veemência, não obstante os questionamentos quanto a sua eficácia como antioxidante *in vivo*, em face de sua baixa disponibilidade. As recentes evidências de que consideráveis quantidades de alguns desses compostos aparecem, após a ingestão, no plasma e em tecidos do corpo, possibilita considerá-los como antioxidantes dietéticos<sup>49</sup>.

Os antioxidantes podem ser naturais ou sintéticos, e tem crescido o interesse em encontrar antioxidantes de ocorrência natural para uso em alimentos em função de possível potencial carcinogênico dos antioxidantes sintéticos. As ervas são opções interessantes por propiciarem uma diversidade de sabores e aromas aos alimentos. Vários componentes contribuem para a



atividade antioxidante das ervas, como compostos fenólicos, compostos nitrogenados, carotenoides e ácido ascórbico. A Figura 8.3 demonstra o conteúdo de fenólicos totais e atividade antioxidante (por capacidade de absorção dos radicais oxigenados [ORAC, *oxygen radical absorbance capacity*]) de várias ervas de uso culinário, sendo destacadas as ervas orégano italiano, orégano, louro, *dill* e manjerição como as de maior potencial antioxidante<sup>53</sup>. Em outro estudo, outras especiarias como açafrão e páprica apresentaram elevada capacidade antioxidante em relação às outras ervas e temperos analisados<sup>54</sup>.



**Figura 8.3** Quantidade de fenólicos totais e atividade antioxidante de algumas ervas de uso culinário. O valor de teor de fenólicos totais é representado por miligrama de equivalente de ácido gálico por grama de peso fresco, enquanto os valores de capacidade de absorção dos radicais oxigenados (ORAC) representam μmol de equivalente Trolox por grama de peso fresco. Como a maior parte das ervas é consumida utilizando-se métodos aquosos, os níveis de antioxidantes foram medidos com o uso de métodos aquosos em vez de solventes orgânicos, para aproximar os níveis de antioxidantes presentes nas ervas na forma consumida e absorvida em uma ingestão dietética usual<sup>53</sup>.

## ■ Alimentos que são fontes de carotenoides

No período após a corrida, verifica-se queda significativa nos níveis plasmáticos de antioxidantes carotenoides e  $\alpha$ -tocoferol, sugerindo que, possivelmente, nas primeiras 24 h de recuperação de um exercício agudo de ultrarresistência seja necessária atenção específica na reposição dessas vitaminas<sup>55</sup>.

O óleo de pequi (*Caryocar brasiliensis*) é uma alternativa interessante para o oferecimento dietético de carotenoides e mesmo de compostos fenólicos totais, os quais se apresentam na polpa do pequi em valores superiores aos de muitas frutas consumidas no Brasil<sup>56</sup>. O óleo de pequi vem

sendo explorado para uso em atletas com ênfase no potencial anti-inflamatório e de redução da pressão arterial<sup>57</sup> e na capacidade de reduzir danos teciduais e ao ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*)<sup>58</sup>. No entanto, os polimorfismos genéticos relacionam-se às diferentes respostas ao suplemento de óleo de pequi<sup>59</sup>. Mais estudos são necessários para avaliar outras propriedades benéficas do pequi para os atletas.

## ► Alimentos potencialmente funcionais para aumento do desempenho e oxidação de gordura corporal

### ■ Óleos ricos em triglicerídios de cadeia média

Os ácidos graxos (AG) contribuem para o fornecimento de energia durante exercícios de intensidade leve ou moderada e de longa duração e, quanto mais treinado o indivíduo, maior é a capacidade de oxidação de gordura<sup>60</sup>. Além das funções conhecidas da gordura, como transporte de vitaminas lipossolúveis, síntese hormonal e participação no sistema imunológico, estudos vêm demonstrando alguns benefícios dos lipídios na atividade física<sup>61</sup>.

Alguns estudos sugerem um efeito positivo de dietas relativamente altas em gorduras no desempenho atlético e têm proposto a suplementação de lipídios de cadeia média e longa, poucas horas antes ou durante o exercício, com a finalidade de poupar o glicogênio muscular. No entanto, com a falta de evidências científicas consistentes, a Sociedade Brasileira de Medicina Esportiva<sup>62</sup> recomenda que os praticantes de atividades físicas se assegurem de que a ingestão de lipídios não seja excessivamente baixa.

Escolher alimentos contendo triglicerídios de cadeia média (TCM) é uma boa opção para atletas de provas de ultrarresistência que apresentam grande gasto energético. Os TCM são rapidamente absorvidos e transportados pelo organismo e sua velocidade de oxidação é similar à do carboidrato. Por fornecer mais energia (9 kcal/g) do que o carboidrato (4 kcal/g), a utilização de TCM pode auxiliar na manutenção dos estoques de glicogênio<sup>63</sup>.

A administração somente de TCM ao início e durante uma sessão de exercício aeróbico demonstrou menor oxidação em relação à quantidade ingerida em comparação à administração de TCM associado a carboidrato, sugerindo que o TCM é mais bem oxidado na presença de carboidrato<sup>64</sup>. Por outro lado, a adição de pequena quantidade de TCM a uma refeição rica em carboidrato pré-exercício não alterou a oxidação de glicogênio no músculo durante exercício de alta intensidade<sup>65</sup>, de modo que a associação de TCM com carboidrato não oferece aumento do desempenho acima do oferecido somente pelo consumo de carboidrato<sup>66</sup>.

Embora a melhora do desempenho ainda não seja um efeito óbvio do uso de fontes de TCM, é possível que, para algumas modalidades esportivas que dependem de uma composição corporal com menor percentual de gordura, óleos ricos em TCM sejam uma boa opção. Um óleo funcional rico em TCM, elaborado a partir de alguns óleos como de canola, linhaça e coco, resultou em maior perda de gordura corporal, possivelmente pelo aumento no gasto energético e na oxidação de gorduras em homens com excesso de peso<sup>67</sup>. No entanto, o consumo de TCM (30 g/dia) em uma dieta pobre em lipídios por 14 dias manteve os níveis de lipoproteínas dentro dos limites de normalidade com tendência a alterar negativamente o perfil de lipoproteínas de corredores de *endurance*<sup>68</sup>.

## ■ Chá-verde

O chá-verde é uma bebida feita a partir da infusão da folha e do broto da planta *Camellia sinensis*, sendo muito consumida em muitos países<sup>69</sup> como uma bebida terapêutica que ajuda na prevenção de muitas doenças<sup>70</sup>. Seu potencial funcional se deve à presença de mais de 4.200 tipos de compostos como os flavonoides e as catequinas. Os principais grupos de compostos presentes no chá-verde são: epigallocatequina galato, epicatequina galato, galocatequina e epigallocatequina<sup>71</sup>. Essas catequinas são muito estudadas pelas propriedades funcionais e medicamentosa agindo como anticancerígenos<sup>72</sup>, antidiabéticos<sup>20</sup> e antiaterogênico<sup>22</sup>.

Estudos vêm analisando a eficiência do chá-verde, do extrato de chá-verde e de componentes isolados do chá-verde (como a epigallocatequina galato) em combinação ou não com a cafeína no aumento do gasto energético, da termogênese e da oxidação lipídica<sup>73</sup> com consequente redução no peso corporal e na gordura visceral e total<sup>74</sup>. Foi comparado o efeito da administração (3 vezes/dia) de extrato de chá-verde (contendo 50 mg de cafeína e 90 mg de epigallocatequina galato), cafeína (50 mg) e placebo no gasto energético e no quociente respiratório em homens saudáveis. O extrato de chá-verde demonstrou propriedades termogênicas e de promoção da oxidação de gordura explicada não apenas pelo seu conteúdo de cafeína<sup>75</sup>.

A partir de estudos *in vitro* que confirmaram a propriedade termogênica do chá-verde e estudos *in vivo* sobre a biodisponibilidade de catequinas do chá, sugere-se que haja interação entre catequinas, cafeína e noradrenalina. O mecanismo proposto seria a capacidade das catequinas de inibirem a enzima catecol-orto-metiltransferase (COMT) – responsável pela degradação da noradrenalina – prolongando a ação desse neurotransmissor, enquanto a cafeína seria responsável pela inibição da fosfodiesterase – aumentando a ação do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) na célula, resultando em aumento e manutenção do efeito da noradrenalina na termogênese<sup>75</sup>. Uma metanálise recente demonstrou que a administração de catequinas do chá-verde com cafeína de fato se associa a reduções estatisticamente significantes, porém de significância clínica modesta para obesidade, no índice de massa corporal (IMC), peso corporal e circunferência da cintura<sup>76</sup>. No entanto, ainda são poucas as informações encontradas sobre o uso desse chá para melhorar as condições dos atletas.

Embora a eficácia clínica do uso do chá-verde em seres humanos ainda não seja bem confirmada, alguns estudos com animais trazem esse alimento funcional como um aliado para melhora da resistência física. Murase *et al.*<sup>77</sup> avaliaram o uso do extrato de chá-verde na capacidade de *endurance*, no metabolismo energético e na oxidação de gordura em camundongos durante um período de 10 semanas com sessões de natação até a exaustão. O uso do extrato melhorou a capacidade de *endurance*, e esse efeito é acompanhado pela estimulação do metabolismo lipídico. Desse modo, o consumo a longo prazo do extrato de chá-verde em associação ao exercício habitual pode estimular a utilização de ácidos graxos como fonte de energia no músculo esquelético e melhorar a capacidade de *endurance*<sup>72</sup>.

O papel do chá-verde como antioxidante é um benefício mais bem estabelecido na literatura. O consumo de chá-verde (produzido com 2 g de folhas para cada 200 ml, 3 vezes/dia) durante 7 dias antes de uma sessão de exercício de resistência aumentou a capacidade antioxidante do plasma em 20% antes da sessão de exercício em comparação com o controle (consumo de água) e, após o exercício, reduziu a peroxidação lipídica, aumentou os polifenólicos e a glutathiona no plasma. Desse modo, o chá-verde oferece potencial proteção contra danos oxidativos causados pelo

## ■ Café

O café é uma das fontes alimentares de cafeína, a qual tem sido defendida como substância capaz de melhorar o desempenho em *endurance*. Atletas canadenses consomem cafeína dietética basicamente na forma de café, porém as evidências são inconsistentes em relação ao aumento do desempenho para as quantidades consumidas<sup>79</sup>.

Nesse sentido, alguns pesquisadores administraram cafeína com água ou café para avaliar se outros componentes do café contribuíram para a melhora do desempenho. Em ambas as situações, houve aumento plasmático semelhante de metilxantinas, mas somente quando a cafeína foi consumida sem o café houve aumento do desempenho e de adrenalina circulante, sugerindo que alguns componentes do café interferem no sentido de antagonizar a resposta ergogênica da cafeína ingerida de modo isolado<sup>80</sup>.

Os estudos que relacionam o consumo de café ao aumento da termogênese e da oxidação de lipídios e melhora do desempenho indicam que, na verdade, isso não se deve propriamente ao café, mas à cafeína, uma vez que, com o consumo de café descafeinado, não se observam esses efeitos<sup>81</sup>.

Embora o café seja um alimento interessante para o atleta, é importante considerar o *timing* da administração desse alimento ou de alimentos que contenham cafeína. Uma bebida cafeinada foi testada e comparada a água e bebida carboidratada para reidratação pós-exercício quanto à excreção de eletrólitos. O consumo de bebida cafeinada pós-exercício resultou em equilíbrio eletrolítico negativo e potencializou a excreção de magnésio e cálcio<sup>82</sup>. No entanto, em indivíduos treinados, o consumo de carboidrato (4 g/kg de peso corporal) sozinho ou associado à cafeína (8 mg/kg de peso) durante o período de 4 h de recuperação de um exercício exaustivo demonstrou a capacidade da cafeína de estimular maior acúmulo de glicogênio muscular (66% maior que com consumo apenas de carboidrato)<sup>83</sup>.

O efeito do consumo do café na absorção de glicose e na secreção de alguns hormônios foi estudado na hipótese de que alguns compostos fenólicos do café, como o ácido clorogênico, possam exercer efeito hipoglicêmico. O consumo de 400 ml de café, café descafeinado ou água diferiu nas respostas hormonais, e as bebidas cafeinada e descafeinada atenuaram a secreção pós-prandial do hormônio gastrointestinal polipeptídeo inibitório gástrico (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*) em relação à água. Como a taxa de absorção de glicose determina a magnitude da resposta de GIP, os dados desse trabalho sugerem que o café, independentemente da presença de cafeína, reduz a taxa de absorção intestinal de glicose, embora os níveis plasmáticos sejam maiores com o consumo de café cafeinado<sup>84</sup>. O ácido clorogênico e a trigonelina – principais compostos fenólicos do café – administrados a indivíduos com sobrepeso reduzem a resposta inicial de glicose e insulina durante o teste de tolerância à glicose, mas não afetam a área da curva<sup>85</sup>.

Além disso, o consumo de bebida cafeinada de modo controlado ao início e durante corrida de 18 km aumentou a incidência de flatulência e refluxo em comparação a água, mas sem diferença em relação a outra bebida esportiva contendo apenas carboidrato. Nesse estudo, a inclusão de cafeína na bebida carboidratada não piorou as queixas gastrointestinais da bebida esportiva sozinha. Como o uso de bebidas esportivas – com ou sem adição de cafeína – aumentou-se as



queixas gastrointestinais em relação à água, sem efeito na *performance*, o consumo de cafeína deve ser testado em outros momentos, como no período pré-treinamento<sup>86</sup>.

O café é um bom exemplo da funcionalidade de um alimento para o atleta estar relacionada com o momento certo de consumo.

## ► Alimentos funcionais que são fontes de lipídios | Ômega-3

A alegação de propriedade funcional permitida pela ANVISA<sup>18</sup> para os ácidos graxos ômega-3 é a de que seu consumo auxilia na manutenção de níveis saudáveis de triglicerídios. Para os atletas, outras propriedades funcionais desses ácidos graxos podem ser apontadas.

Os exercícios de alta intensidade contribuem para a excessiva formação de radicais e trauma e para um estado inflamatório, que é potencializado pelo consumo excessivo de ômega-6 na dieta. Sugere-se que o consumo de ômega-3, principalmente na forma de ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) e ácido docosaexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*) (1 a 2 g/dia) na proporção 2:1, seja interessante para modular os efeitos inflamatórios do exercício<sup>87</sup>, ou mesmo para modular doenças inflamatórias como asma, a qual pode ser desencadeada pelo exercício<sup>88</sup>.

O consumo de ômega-3 pode atenuar as alterações histológicas induzidas pelo exercício, podendo até amenizar frequentes lesões musculares, causadas por atividades físicas intensas<sup>89</sup>. Outro potencial efeito funcional do uso de alimentos ricos em ômega-3 se deve ao seu efeito vasodilatador, o que contribui para a melhora no fluxo de oxigênio e nutrientes para os tecidos<sup>90</sup>.

As doses e o período de consumo para obtenção de efeitos, como retardar o início da dor muscular, ainda não estão bem estabelecidos, uma vez que a suplementação de 1,8 g de ômega-3 por dia durante 30 dias antes da sessão de exercício não foi efetiva em atrasar a dor muscular<sup>91</sup> e o consumo de 3,6 g de ômega-3 durante 6 semanas não influenciou na resposta de fase aguda (mediadores inflamatórios) a um exercício extenuante<sup>92</sup>.

De qualquer maneira, o consumo de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 pode ter efeito benéfico a longo prazo e na prevenção de problemas cardiovasculares, uma vez que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 em atletas nadadores altera os indicadores bioquímicos do metabolismo lipídico, influenciando na redução das lipoproteínas plasmáticas, ricas em colesterol, e na prevenção de doenças cardiovasculares<sup>93</sup>.

Grande parte dos estudos que utilizam ácidos graxos ômega-3 para atletas utiliza cápsulas isoladas de óleo de peixe, não havendo evidências diretas dos efeitos do enriquecimento dietético desses ácidos graxos por alimentos-fonte em alguma necessidade específica dos atletas. Portanto, intervenções dietéticas nesse sentido devem ser investigadas, principalmente a longo prazo.

Os peixes são fontes de vitaminas e minerais e proporcionam uma fonte proteica que ajuda a alcançar as recomendações de gordura saturada em relação a outras carnes, de modo que a inclusão desse alimento na dieta traz vantagens que vão além do fornecimento de ômega-3<sup>94</sup>. Porém, o tipo de peixe a ser incluído deve ser considerado. De modo geral, como os fitoplânctons e os zooplânctons de origem marinha são mais ricos em ácidos graxos ômega-3 do que os de água doce, há uma tendência maior de que peixes de água salgada sejam melhores fontes de ômega-3<sup>95</sup>.

O fato de peixes não produzirem EPA e DHA, e sim adquiri-los via consumo de algas posiciona esse alimento em situação de destaque, principalmente para atletas que não consomem carne vermelha. O teor de EPA e DHA nas algas varia de acordo com a espécie, de modo que a seleção da espécie pode otimizar a ingestão desses ácidos graxos. *Schizochytrium* é uma

microalga que produz óleo rico em DHA e pequenas quantidades de EPA<sup>96</sup>. O consumo de peixe pode apresentar maior vantagem em relação às algas, por ser mais eficiente em aumentar os níveis de EPA e representar uma fonte nutricional de DHA equivalente à alga<sup>97</sup>.

Alimentos que são fontes de ômega-3 na forma de ácido alfa-linolênico (ALA, *alpha-linolenic acid*) também são uma opção, já que ele pode ser convertido em EPA e DHA no organismo. No entanto, as taxas de conversão parecem ser baixas<sup>98</sup>. Nesse sentido, outras vantagens nutricionais de alimentos que são fontes de ALA contribuem com motivos para inclusão desses alimentos para os atletas<sup>99</sup>.

As nozes são boas fontes de ALA e oferecem elevado potencial antioxidante<sup>54</sup>, pelo bom conteúdo de compostos fenólicos e vitamina E<sup>100</sup> (Quadro 8.2) e de alguns minerais como cobre, cromo, ferro e zinco<sup>101</sup>.

## ■ Linhaça

A linhaça merece ser discutida em um tópico à parte. Esse alimento ganhou relevância entre os alimentos funcionais por auxiliar na prevenção e na redução dos fatores de risco para doenças como, por exemplo, doenças cardiovasculares<sup>103</sup>, câncer<sup>104,105</sup> e hipertensão<sup>106</sup> e por auxiliar na redução do colesterol<sup>107,108</sup>.

QUADRO 8.2		Atividade antioxidante, conteúdo de ômega-3 e vitamina E de algumas nozes.			
Nozes	Proteína total (g)	α-tocoferol* (mg/100 g de óleo extraído)	TRAP (mmol Trolox/kg)	Linoleicoômega-6 (g/100 g)	Linolênicoômega-3 (g/100 g)
Amêndoa ( <i>Prunus dulcis</i> )	9,7	24,2	6,33	12,6	0,04
Castanha-do-pará ( <i>Bertholetia excelsa</i> )	6,95	1	-	30,2	0,12
Castanha-de-caju ( <i>Anacardium occidentale</i> )	9,4	nd	-	7,4	0,14
Avelã ( <i>Corylus avellana</i> )	7,04	31,4	6,9	4,6	0,14
Macadâmia ( <i>Macadamia integrifolia</i> )	4,2	nd	-	1,2	1,7
Noz pecã					



( <i>Carya illinonensis</i> )					
Pine nut ( <i>Pinus pinea</i> )	6,54	4,1	1,54	28,8	0,94
Pistache ( <i>Pistachia vera</i> )	9,9	nd	25,9	15	0,38
Nozes ( <i>Juglans regia</i> )	6,7	nd	31,85	38,6	8,5

\* Equivalente de  $\alpha$ -tocoferol. Fontes: para a atividade antioxidante TRAP (*total radical trapping antioxidant parameter*) – Pellegrini *et al.*<sup>54</sup>; para o conteúdo de  $\alpha$ -tocoferol (Kornsteiner *et al.*<sup>100</sup>); para teor de ALA (Venkatachalam e Sathe<sup>102</sup>).

A semente de linhaça contém vitaminas (vitaminas B, C, E) e minerais (ferro, zinco, potássio, magnésio, fósforo e cálcio), ácidos graxos ômega-3, lignana<sup>109</sup> e fibras totais. Todos esses componentes desempenham uma série de funções, como gerar a estrutura da formação de ossos e dentes, participar na manutenção do ritmo cardíaco, na contratilidade muscular, na condutividade neural e no equilíbrio acidobásico do organismo e também agem como parte importante das enzimas e dos hormônios que modificam e regulam a atividade das células<sup>110</sup>. Esse alimento pode também auxiliar no aumento da vitalidade física, estimulando o aumento do coeficiente metabólico, melhorando a eficácia na produção de energia e diminuindo a fadiga dos músculos após o exercício, além de auxiliar na diminuição do peso<sup>111</sup>.

Muitos praticantes de musculação incluem óleo de semente de linhaça em sua dieta na esperança de elevar as concentrações de testosterona e aumentar seus resultados com o treinamento, fato que ainda não está comprovado em seres humanos. Hutchins *et al.*<sup>112</sup>, ao realizarem um estudo com mulheres na pós-menopausa utilizando doses de 10 g do óleo de linhaça, não encontraram diferenças significativas nas concentrações de testosterona, nem em qualquer de seus precursores. Em outro estudo, Demark-Wahnefried *et al.*<sup>108</sup> realizaram um estudo piloto com 25 homens portadores de câncer de próstata que recebiam uma dieta com baixo teor de gordura suplementada com óleo de semente de linhaça (30 mg/dia), em que as taxas de testosterona caíram para 85% dos valores pré-tratamento, ou seja, a suplementação promoveu queda no níveis do hormônio, um resultado inverso do pretendido pelos atletas de força. Desse modo, o uso desse suplemento por praticantes de atividades físicas com o intuito de obter melhoras na *performance* é muito questionável e, por mais que se consigam fazer suposições, as substâncias produzem resultados inesperados e até antagônicos em seres vivos. O uso da linhaça ainda está voltado apenas para a prevenção de doenças, uma vez que seus efeitos são mais expressivos no controle das dislipidemias.

## ► Alimentos potencialmente funcionais para ganho muscular

Durante a execução de exercício físico de resistência ou de não resistência, a síntese proteica

Durante a execução de exercício físico de resistência ou de não resistência, a síntese proteica muscular é inibida e o catabolismo pode permanecer inalterado. Por outro lado, após o exercício, tanto a síntese de proteína muscular como o catabolismo estão aumentados no estado de jejum (resultando em equilíbrio negativo de proteína muscular). O aumento da disponibilidade de aminoácidos favorece o equilíbrio proteico positivo – principalmente quando ocorre simultaneamente aumento da insulina, a qual inibe o catabolismo – favorecendo a síntese muscular<sup>113</sup>.

Proteínas intactas dietéticas do leite e da soja influenciam o grau de anabolismo pós-exercício. O consumo de leite desnatado imediatamente (500 ml, 17,5 g de proteína) e 1 h (500 ml, 17,5 g de proteína) após o treinamento de levantamento de peso promoveu maior ganho muscular e maior redução da gordura corporal do que o consumo de uma bebida à base de soja (isonitrogenada, isoenergética e razão de macronutrientes semelhante e livre de isoflavona) ou do controle (bebida isoenergética carboidratada)<sup>114</sup>. Quanto ao teor de gordura do leite, um estudo que administrou leite desnatado (237 g) ou leite integral (237 g) ou leite desnatado e isoenergético ao leite integral (393 g) demonstrou que a captação muscular de treonina foi 2,8 vezes maior no grupo que recebeu leite integral do que nos indivíduos que receberam leite desnatado, sugerindo que o leite integral possa favorecer maior utilização dos aminoácidos disponíveis para a síntese de proteína muscular<sup>115</sup>.

As proteínas da soja e do leite proporcionam quantidades semelhantes de aminoácidos essenciais, de modo que diferenças na síntese proteica e no equilíbrio de proteína não são relacionadas ao conteúdo de aminoácidos das respectivas proteínas, mas possivelmente às diferenças na digestibilidade e, que influencia a taxa de absorção dos aminoácidos, seu aparecimento no plasma e sua captação pelos músculos. No entanto, houve diferença na taxa de síntese de proteínas musculares, que foi maior para o leite no período de recuperação do que para a soja. Propõe-se que a digestão mais rápida da soja promova um aumento mais rápido e maior de aminoácidos do intestino para o fígado e resulte na maior utilização desses aminoácidos para a síntese de proteínas e ureia no soro do que para a síntese de proteína muscular. O consumo de proteína da soja ou do leite com treinamento de resistência muscular promove manutenção da massa muscular e ganhos, mas o consumo crônico de proteína do leite após exercício de resistência possivelmente suporta um acréscimo de massa magra mais rapidamente<sup>116</sup>.

Algumas fontes proteicas, além de oferecerem aminoácidos para a síntese muscular, também atuam contra o estresse oxidativo. Em modelo animal submetido a sessões de exercício exaustivo, a suplementação da dieta com proteínas isoladas de soja e/ou *whey* (40%) reduziu os danos oxidativos no músculo induzidos pelo protocolo de exaustão. O tipo de extrato proteico incluso na dieta interfere diferentemente nos marcadores de estresse oxidativo. O consumo de *whey* isoladamente exerceu efeito preventivo no marcador de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, *thiobarbituric acid reactive substances*), enquanto a proteína de soja evitou a formação de marcadores de danos musculares somente no músculo de animais não treinados submetidos ao exercício exaustivo. Os níveis de citrato sintase no músculo de animais alimentados com *whey* sugerem que o processo anabólico no músculo desses animais foi aumentado pelo treinamento. Já a soja induziu aumento de citrato sintase mesmo sem treinamento. Desse modo, tanto o consumo de *whey* como o de soja associados ao treinamento aumentam os processos anabólicos no músculo. É possível que o efeito antioxidante de ambas as proteínas seja consequência de mecanismos diferentes. O alto teor de cisteína isolado de *whey* favorece o

antioxidante, sendo que a efetividade depende da biotransformação da isoflavona em compostos estrogênicos mais potentes, como o equol<sup>117</sup>, influenciada pela microbiota intestinal.

## ► Alimentos funcionais para modulação da função gastrointestinal

Os efeitos do exercício físico no trato gastrointestinal ainda não são completamente elucidados. Embora a prática de atividade física possa ser benéfica ao trato gastrointestinal (p. ex., melhora da constipação intestinal), a intensidade pode predispor à ocorrência de problemas gastrointestinais. Exercícios de longa duração e intensos podem provocar sintomas gastrointestinais durante e logo após a atividade. Esses sintomas são divididos em sintomas superiores (vômitos, náuseas, pirose retroesternal ou azia) e inferiores (diarreia, cólica abdominal, perda de apetite, sangramento, aceleração dos movimentos intestinais, alteração da permeabilidade), sendo as causas desses sintomas relacionadas à redução do fluxo sanguíneo intestinal, liberação de hormônios, estresse mecânico, desidratação, fatores psicológicos e dieta<sup>15,118</sup>.

Ao final da década de 1980, foi sugerido que o estresse induzido pelo exercício intenso favorece o aumento de lipopolissacarídeos (LPS) – um dos principais componentes da parede celular de bactérias Gram-negativas – no plasma de atletas de triátlon após a competição<sup>119</sup>. O aumento da permeabilidade intestinal pode contribuir para a translocação de LPS<sup>120</sup>, sendo que o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais – muito comum entre atletas – contribui para o aumento da permeabilidade intestinal após a corrida<sup>121,122</sup>. Além disso, a realização de competições ou treinamento em ambientes com temperaturas ambientais elevadas, associado à intensidade de treinamento, causa alterações na distribuição do fluxo sanguíneo e na temperatura retal, o que pode influenciar a passagem de LPS para a circulação. De fato, o estresse por calor excessivo associado ao exercício, assim como o exercício extenuante, aumenta a translocação de LPS, principalmente em indivíduos não treinados, coincidente com o aumento da translocação do fator de transcrição fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B, *nuclear factor  $\kappa$ -B*) e citocinas inflamatórias (interleucina-6 [IL-6] e fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*]) e proteína C reativa<sup>123,124</sup>. A endotoxemia não é necessariamente o único mecanismo responsável pelo aumento de citocinas observado após exercício extenuante, e o papel biológico de algumas citocinas consideradas inflamatórias em determinados contextos deve ser mais bem elucidado, pois elas podem ser benéficas ou sua liberação aumentada pode ser um processo necessário para indução da recuperação do exercício<sup>125</sup>. No entanto, algumas das evidências apresentadas apontam para a importância do cuidado gastrointestinal para o atleta.

## ■ Leite fermentado

Os probióticos são considerados funcionais pela legislação brasileira, com potencial de modular a função intestinal<sup>18</sup>, sendo os leites fermentados alimentos que são fontes de bactérias probióticas. A investigação do potencial ergogênico de probióticos no desempenho de atletas ainda é escassa. No entanto, os probióticos podem contribuir para o desempenho de atletas por meio de efeitos secundários, como maior recuperação da fadiga, melhora da função imune e manutenção da integridade do trato gastrointestinal<sup>126</sup>.

A fadiga é um dos principais empecilhos para o desempenho dos atletas, e foi demonstrado que as células sanguíneas T CD4<sup>+</sup> de atletas fatigados secretam menos interferona-gama (IFN- $\gamma$ ). No entanto, a suplementação de duas cápsulas diárias contendo *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^{10}$

entanto, a suplementação de duas cápsulas diárias contendo *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^{10}$  UFC) durante 1 mês aumentou significativamente os níveis de secreção de IFN- $\gamma$  para níveis semelhantes ao de atletas não fatigados<sup>127</sup>. As lesões musculares contribuem para a sensação de fadiga. Animais submetidos a exercício prolongado receberam dieta contendo leite fermentado (10%) com *Lactobacillus helveticus* e *Saccharomyces cerevisiae* liofilizado para avaliação dos parâmetros de lesão muscular. A atividade física aumentou os níveis séricos de creatinofosfocinase (CPK, *creatine phosphokinase*), TBARS, quimiocina sensível a redox e enzima mieloperoxidase (MPO) de neutrófilos no músculo, enquanto o consumo de leite fermentado reduziu o aumento desses parâmetros. O acréscimo de leite fermentado à dieta influenciou a expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) de alguns genes. Houve aumento de proteínas protetoras, como proteínas antioxidantes e chaperones, ou inibição do decréscimo induzido pelo exercício. A superóxido dismutase 2 (SOD-2) foi aumentada pelo consumo de leite fermentado e exercício; a SOD-3 foi reduzida pelo exercício, mas o consumo de leite fermentado reverteu esse efeito do exercício. Nesse modelo animal, sugere-se influência do leite fermentado na atenuação da inflamação induzida por aumento do *status* redox decorrente do exercício prolongado, provavelmente por aumentar a expressão de mRNA de enzimas antioxidantes no músculo esquelético<sup>128</sup>.

A propriedade antioxidante de duas formulações probióticas (150 ml de leite de cabra fermentado e seis cápsulas de probiótico) baseadas no microrganismo *Lactobacillus fermentum* ME-3 foi testada em humanos saudáveis (entre 35 e 60 anos de idade). Capacidade antioxidante total, *status* antioxidativo total (SAT) e razão glutatona oxidada/glutathione reduzida foram os parâmetros avaliados no plasma dos indivíduos após 3 semanas de consumo diário das formulações. Efeitos positivos nesses marcadores de estresse oxidativo foram observados principalmente para o grupo que recebeu o probiótico na forma de leite de cabra fermentado, e os efeitos foram maiores do que no grupo que recebeu cápsula de probiótico. Desse modo, o modo de formulação do probiótico tem associação com a expressão de propriedades funcionais no hospedeiro, e o potencial antioxidante do probiótico foi mais pronunciado na forma de leite fermentado, provavelmente pelo efeito sinérgico entre os microrganismos e o substrato<sup>129</sup>.

A modulação da função imune também é importante para o bem-estar dos atletas. Uma revisão sistemática ressalta como concordante entre os estudos analisados que o exercício moderado aumenta a função imune, mas o exercício prolongado de alta intensidade prejudica temporariamente a competência imune, de maneira a proporcionar uma janela de oportunidade para infecções. Com isso, atletas tendem a apresentar maior taxa de infecções do trato respiratório após treinamento e competição em comparação com indivíduos menos ativos<sup>130</sup>. Em um estudo foi demonstrado que os atletas de elite reportam mais episódios ou sintomas de infecções respiratórias do que atletas recreacionais. No entanto, o isolamento de patógenos foi possível em apenas 30% dos casos, sugerindo que os sintomas possam ser de origem não infecciosa<sup>131</sup>, de modo que até mesmo a absorção de endotoxinas pode ativar mediadores inflamatórios que resultem nos sintomas sem a presença de patógenos.

Os probióticos têm-se tornado populares como suplemento nutricional para reduzir a suscetibilidade às doenças respiratórias do trato superior e gastrintestinais. A redução da frequência de infecções do trato respiratório superior (número de episódios 50% menor do que com o placebo) e a melhor manutenção dos níveis de imunoglobulina A (IgA) salivar durante o período de treinamento e competição no inverno foram observadas em atletas de *endurance*

de 65 mL/dia, cada frasco contendo  $6,5 \times 10^9$  células) durante 16 semanas, indicando os efeitos benéficos do consumo diário de probióticos na função imune, aumentando a resistência de atletas às infecções<sup>132</sup>. Os resultados desse trabalho devem ser interpretados com cautela, uma vez que foi financiado por uma empresa produtora de leites fermentados. Outro estudo duplo-cego, placebo-controlado e *crossover* foi conduzido durante 4 meses de treinamento no período de inverno com atletas de *endurance*, aos quais foi administrado placebo ou cápsulas gelatinosas de *Lactobacillus fermentum* VRI-003 ( $1,26 \times 10^{10}$ ). Houve menor relato de ocorrência e gravidade de sintomas respiratórios pelos atletas na fase de consumo do probiótico. No entanto, não houve diferença nos níveis dos marcadores utilizados para avaliar a modulação do sistema imune (IgA salivar, IL-1, IL-4 e IL-12)<sup>133</sup>. Embora poucos trabalhos suportem o papel dos probióticos na redução da incidência de infecções respiratórias, o efeito benéfico de reduzir a gravidade e a duração é mais bem documentado<sup>134</sup>. O efeito de redução da gravidade e o uso de medicações para sintomas respiratórios e gastrointestinais foram sugeridos apenas para atletas do sexo masculino consumindo *Lactobacillus fermentum* em cápsula, sendo que para mulheres ainda são necessários mais estudos<sup>135</sup>.

A taxa de esvaziamento gástrico de um tipo de leite fermentado foi mais lenta em comparação com o consumo de leite, indicando que, possivelmente, esse produto do leite não deve ser consumido antes do treinamento ou da competição<sup>136</sup>.

## ■ $\beta$ -glicana

A ANVISA<sup>18</sup> reconhece que a  $\beta$ -glicana é um tipo de fibra que auxilia na redução da absorção de colesterol quando seu consumo é associado a uma alimentação equilibrada. A porção do produto pronto sólido deve conter 3 g de  $\beta$ -glicana para que essa alegação possa ser utilizada, e esta só está aprovada para a  $\beta$ -glicana derivada da aveia.

A  $\beta$ -glicana é um tipo de carboidrato, principal componente da parede celular de fungos, levedura e de alguns cereais como a aveia e a cevada. Estudos em modelo animal têm sugerido papel na modulação da função imune<sup>137</sup>, inclusive nas situações em que os animais são submetidos a exercício físico intenso. A administração de  $\beta$ -glicana na água dos animais submetidos a protocolo de treinamento aumentou o número e a função de neutrófilos<sup>138</sup> e contribui para a redução de suscetibilidade a infecções (redução da morbidade e da gravidade dos sintomas)<sup>139,140</sup>.

Mais estudos são importantes para se estabelecer as quantidades a serem administradas, a frequência de consumo e a origem da  $\beta$ -glicana, uma vez que há controvérsias em estudos com humanos. Existe variabilidade da estrutura macromolecular da  $\beta$ -glicana dependendo da fonte, o que pode resultar em diferenças no efeito biológico<sup>141</sup>.

Em um estudo com ciclistas do sexo masculino, administrou-se 5,6 g de  $\beta$ -glicana por dia, durante 2 semanas, previamente ao exercício, durante o exercício e 1 dia depois de 3 dias de ciclismo. Não houve diferença nos parâmetros imunes avaliados e na incidência de sintomas de infecções respiratórias em relação ao grupo placebo<sup>142</sup>. Em outro estudo, administrou-se menor quantidade de  $\beta$ -glicana isolada do fungo *Saccharomyces cerevisiae* (250 e 500 mg/dia) ou placebo em cápsula por um período de 4 semanas após o final de uma maratona. Embora não tenham sido avaliados marcadores bioquímicos, houve menor notificação de sintomas de infecções respiratórias, relato subjetivo de menor fadiga e tensão e de melhor humor<sup>143</sup>.

## ► Considerações finais

Os alimentos ou compostos com propriedades funcionais estão em evidência, no entanto o foco de pesquisadores e da indústria ainda é no uso isolado das substâncias, sendo escasso o volume de informações que valorizem determinados alimentos na dieta dos atletas. Desse modo, essa é uma área de pesquisa com várias lacunas a serem preenchidas. Os alimentos sugeridos neste capítulo não garantem aumento do desempenho ou melhora do estado inflamatório, mas, como já comentado, aumentam as chances de que o potencial máximo do atleta seja atingido.

## ► Referências bibliográficas

1. Maughan RJ. Sports nutrition: what is it? *Nutrition*. 2001;17:270.
2. Saris WHM. Functional foods for athletes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 1999;2:511-3.
3. Brouns F. Review: functional foods for athletes. *Trends Food Sci Technol*. 1997;8(11):358-63.
4. Arai S, Morinaga Y, Yoshikawa T et al. Recent trends in functional food science and the industry in Japan. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002;66:2017-29.
5. Hardy G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. *Nutrition*. 2000;16:688-97.
6. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation. *Diabetes*. 2002;51:S271-S283.
7. Harmer AR, McKenna MJ, Sutton JR et al. Skeletal muscle metabolic and ionic adaptations during intense exercise following sprint training in humans. *J Appl Physiol*. 2000;89:1793-803.
8. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol*. 2004;287:R502-R516.
9. Warren M, Perlroth N. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol*. 2001;170:3-11.
10. Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC et al. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13:336-42.
11. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189:41-54.
12. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol*. 2007;103:693-9.
13. Pedowitz RN. Use of osteopathic manipulative treatment for iliotibial band friction syndrome. *J Am Osteopath Assoc*. 2005;105:563-7.
14. Fredericson M, Weir A. Practical management of iliotibial band friction syndrome in runners. *Clin J Sport Med*. 2006;16:261-8.
15. Lira CAB, Vancini RL, da Silva AC et al. Efeitos do exercício físico sobre o trato gastrointestinal. *Rev Bras Med Esporte*. 2008;14:64-7.
16. de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2009;12:533-8.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Dispõe sobre alimentos para atletas. Resolução n. 18 de 27 de abril de 2010.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil). Alimentos com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos: IX lista das alegações aprovadas. 2008. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno\\_lista\\_alega.htm](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm). Acesso em: 25 de julho de 2011.



19. Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL et al. Water intoxication: a possible complication during endurance exercise. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2005;16:221-7.
20. Dubnov-Raz G, Lahav Y, Constantini NW. Non-nutrients in sports nutrition: fluids, electrolytes, and ergogenic aids. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, in press, corrected proof.
21. Burke L. Practical issues in nutrition for athletes. *J Sports Sci*. 1995;13:S83-S90.
22. Saat M, Singh R, Sirisinghe RG et al. Rehydration after exercise with fresh young coconut water, carbohydrate-electrolyte beverage and plain water. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*. 2002;21:93-104.
23. Ismail I, Singh R, Sirisinghe RG. Rehydration with sodium-enriched coconut water after exercise-induced dehydration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38:769-85.
24. Watson P, Love T, Maughan R et al. A comparison of the effects of milk and a carbohydrate-electrolyte drink on the restoration of fluid balance and exercise capacity in a hot, humid environment. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104:633-42.
25. Shirreffs SM, Watson P, Maughan RJ. Milk as an effective post-exercise rehydration drink. *Br J Nutr*. 2007;98:173-80.
26. Leiper JB, Prentice AS, Wrightson C et al. Gastric emptying of a carbohydrate-electrolyte drink during a soccer match. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(11):1932-8.
27. SBME – Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais de riscos para a saúde. *Rev Bras Med Esporte*. Mar/Abr, 2009;15(3).
28. Ajmol A, Clyde W, Ceri WN et al. The influence of carbohydrate-electrolyte ingestion on soccer skill performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(11):1969-76.
29. Smith K, Smith N, Wishart C et al. Effect of a carbohydrate-electrolyte beverage on fatigue during a soccer-related running test. *J Sports Sci*. 1998;16:502-3.
30. Zeederberg C, Leach L, Lambert EV et al. The effect of carbohydrate ingestion on the motor skill proficiency of soccer players. *Int J Sport Nutr*. 1996;6:348-55.
31. Hawley J, Dennis S, Noakes T. Carbohydrate, fluid and electrolyte requirements of the soccer players: a review. *Int J Sport Nutr*. 1994;4:221-36.
32. Santana M, Siqueira H, Reis K et al. Caracterização de diferentes marcas de sucos de uva comercializados em duas regiões do Brasil. *Ciênc Agrotec*. 2008;32:882-6.
33. Ashizawa N, Fujimura R, Tokuyama K et al. A bout of resistance exercise increases urinary calcium independently of osteoclastic activation in men. *J Appl Physiol*. 1997;83:1159-63.
34. Wynn E, Raetz E, Burckhardt P. The composition of mineral waters sourced from Europe and North America in respect to bone health: composition of mineral water optimal for bone. *Br J Nutr*. 2009;101:1195-9.
35. Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A et al. Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol*. 1998;159:658-63.
36. Petraccia L, Liberati G, Giuseppe Masciullo S et al. Water, mineral waters and health. *Clin Nutr*. 2006;25:377-85.
37. Stephens TJ, McKenna MJ, Canny BJ et al. Effect of sodium bicarbonate on muscle metabolism during intense endurance cycling. [Abstract] *Med Sci Sport Exerc*. 2002;34:614-21.
38. Van Montfoort MCE, Van Dieren L, Hopkins WG et al. Effects of ingestion of bicarbonate, citrate, lactate, and chloride on sprint running. [Abstract] *Med Sci Sport Exerc*. 2004;36(7):1239-43.
39. Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med*. 2001;31:911-22.
40. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sport Med*. 2006;36:327-

41. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 2003;2:278-91.
42. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem*. 2006;99:191-203.
43. Robards K, Prenzler PD, Tucker G et al. Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits. *Food Chem*. 1999;66:401-36.
44. Escarpa A, González MC. High-performance liquid chromatography with diode-array detection for the determination of phenolic compounds in peel and pulp from different apple varieties. *J Chromatogr A*. 1998;823:331-7.
45. Hollman PCH, Van Trijp JMP, Buysman MNCP et al. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Lett*. 1997;418:152-6.
46. Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr Res*. 2004;24:851-74.
47. Davis JM, Carlstedt CJ, Chen S et al. The dietary flavonoid quercetin increases VO(2 max) and endurance capacity. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2010;20(1):56-62.
48. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *Journal Nutr Biochem*. 2002;13:636-44.
49. Melo EA, Guerra NB. Ação antioxidante de compostos fenólicos naturalmente presentes em alimentos. *Bol SBCTA Campinas*. 2002;36(1):1-11.
50. Bianchi MLP, Antunes LMG. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de Nutrição Campinas*. Maio/ago. 1999;12(12):123-30.
51. Madsen HL, Bertelsen G. Spices as antioxidants. *Trends Food Sci Technol*. 1995;6(8):271-7.
52. Moreira AVB, Mancini-Filho J. Efeito dos compostos fenólicos de especiarias sobre lípidos poli-insaturados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2003;39(supl. 3):130-3.
53. Zheng W, Wang SY. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J Agric Food Chem*. 2001;49:5165-70.
54. Pellegrini N, Serafini M, Salvatore S et al. Total antioxidant capacity of spices, dried fruits, nuts, pulses, cereals and sweets consumed in Italy assessed by three different *in vitro* assays. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2006;50:1030-8.
55. Neubauer O, Reichhold S, Nics L et al. Antioxidant responses to an acute ultra-endurance exercise: impact on DNA stability and indications for an increased need for nutritive antioxidants in the early recovery phase. *Br J Nutr*. 2010;104:1129-38.
56. de Lima A, Silva AMO, Trindade RA et al. Composição química e compostos bioativos presentes na polpa e na amêndoa do pequi (*Caryocar brasiliensis*, Camb). *Rev Bras Frutic*. 2007;29:695-8.
57. Miranda-Vilela AL, Pereira LCS, Gonçalves CA et al. Pequi fruit (*Caryocar brasiliensis* Camb.) pulp oil reduces exercise-induced inflammatory markers and blood pressure of male and female runners. *Nutr Res*. 2009;29:850-8.
58. Miranda-Vilela AL, Akimoto A, Alves P et al. Dietary carotenoid-rich pequi oil reduces plasma lipid peroxidation and DNA damage in runners and evidence for an association with MnSOD genetic variant – Val9Ala. *Genet Mol Res*. 2009;8:1481-95.
59. Miranda-Vilela A, Lordelo G, Akimoto A et al. Genetic polymorphisms influence runners' responses to the dietary ingestion of antioxidant supplementation based on pequi oil (*Caryocar brasiliensis* Camb.): a before-after study. *Genes & Amp Nutrition*. 2001:1-27.
60. Leser S. Os lipídios no exercício. In: Biesek S et al. *Estratégias de nutrição e suplementação no esporte*. São

61. Yamashita AS, Lira FS, Lima WP et al. Influência do treinamento físico aeróbio no transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa no músculo esquelético: papel do complexo carnitina palmitoil transferase. *Rev Bras Med Esporte*. 2008;14(2):150-4.
62. Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(2):1-12.
63. Ferreira AMD, Barbosa PEB, Ceddia RB. A influência da suplementação de triglicerídeos de cadeia média no desempenho em exercícios de ultra-resistência. *Rev Bras Med Esporte*. 2003;9(6):413-9.
64. Jeukendrup AE, Saris WH, Schrauwen P et al. Metabolic availability of medium-chain triglycerides coingested with carbohydrates during prolonged exercise. *J Appl Physiol*. 1995;79:756-62.
65. Horowitz JF, Mora-Rodriguez R, Byerley LO et al. Preexercise medium-chain triglyceride ingestion does not alter muscle glycogen use during exercise. *J Appl Physiol*. 2000;88:219-25.
66. Angus DJ, Hargreaves M, Dancy J et al. Effect of carbohydrate or carbohydrate plus medium-chain triglyceride ingestion on cycling time trial performance. *J Appl Physiol*. 2009;88:113-9.
67. St-Onge M-P, Ross R, Parsons WD et al. Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men. *Obesity*. 2003;11:395-402.
68. Kern M, Lagomarcino ND, Misell LM et al. The effect of medium-chain triacylglycerols on the blood lipid profile of male endurance runners. *J Nutr Biochem*. 2000;11:288-92.
69. Rietveld A, Wiseman S. Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. *J Nutr*. 2003;133:3275-84.
70. Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea – a review. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(2):79-99.
71. Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A et al. Green tea extract improves running endurance in mice by stimulating lipid utilization during exercise. *Am J Physiol*. 2006;290:R1550-R1556.
72. Vollaard NBJ, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med*. 2005;35:1045-62.
73. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake in green tea supplementation. *Obesity Res*. 2005;13(7):1195-204.
74. Nagao T, Komine Y, Soga S et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1):122-9.
75. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:1040-5.
76. Phung OJ, Baker WL, Matthews LJ et al. Effect of green tea catechins with or without caffeine on anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:73-81.
77. Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A et al. Green tea extract improves endurance capacity and increases muscle lipid oxidation in mice. *Am J Physiol*. 2005;288:R708-R715.
78. Panza VSP, Wazlawik E, Ricardo Schütz G et al. Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. *Nutrition*. 2008;24:433-42.
79. Tunnicliffe JM, Erdman KA, Reimer RA et al. Consumption of dietary caffeine and coffee in physically active populations: physiological interactions. *Appl Physiol Nutr Metabol*. 2008;33:1301-10.
80. Graham TE, Hibbert E, Sathasivam P. Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *J Appl Physiol*. 1998;85:883-9.
81. Greenberg JA, Boozer CN, Geliebter A. Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:682-93.

82. Brouns F, Kovacs EMR, Senden JMC. The effect of different rehydration drinks on post-exercise electrolyte excretion in trained athletes. *Int J Sports Med.* 1998;19:56-60.
83. Pedersen DJ, Lessard SJ, Coffey VG et al. High rates of muscle glycogen resynthesis after exhaustive exercise when carbohydrate is coingested with caffeine. *J Appl Physiol.* 2008;105:7-13.
84. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:728-33.
85. Van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC et al. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2009;32:1023-5.
86. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Kovacs EMR. The effect of two sports drinks and water on gi complaints and performance during an 18-km run. *Int J Sports Med.* 2005;26:281-5.
87. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and athletics. *Current Sports Med Reports.* 2007;6:230-6.
88. Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma-and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:1335-46.
89. Garcia BC, Filho JCSC, Vanderlei LCM et al. Efeitos da dieta suplementada com ômega 3 no músculo sóleo de ratos submetidos à natação: análise histológica e morfométrica. *Rev Bras Med Esporte.* 2010;16(5):363-7.
90. Fett CA, Petricio A, Maestá N et al. Suplementação de ácidos graxos ômega-3 ou triglicerídios de cadeia média para indivíduos e treinamento de força. *Motriz.* 2007;7(2):83-91.
91. Lenn J, Uhl T, Mattacola C et al. The effects of fish oil and isoflavones on delayed onset muscle soreness. *Med Sci Sport Exerc.* 2002;34:1605-13.
92. Toft AD, Thorn M, Ostrowski K et al. N-3 polyunsaturated fatty acids do not affect cytokine response to strenuous exercise. *J Appl Physiol.* 2000;89:2401-6.
93. Andrade PMM, Ribeiro BG, Carmo MGT. Suplementação de ácidos graxos ômega-3 em atletas de competição: impacto nos mediadores bioquímicos relacionados com o metabolismo lipídico. *Rev Bras Med Esporte.* 2006;12(5):339-44.
94. Kris-Etherton PM, Hill AM. N-3 fatty acids: food or supplements? *J Am Diet Assoc.* 2008;108:1125-30.
95. Zenebe T, Ahlgren G, Gustafsson IB et al. Fatty acid and lipid content of *Oreochromis niloticus* L. in Ethiopian lakes – Dietary effects of phytoplankton. *Ecology of Freshwater Fish.* 1998;7:146-58.
96. Cannon D. From fish oil to microalgae oil: A win-win shift for humans and our *habitat*. *J Sci Heal.* 2009;5:299-303.
97. Arterburn L, Oken H, Hoffman J et al. Bioequivalence of docosahexaenoic acid from different algal oils in capsules and in a DHA-fortified food. *Lipids.* 2007;42:1011-24.
98. He K. Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular disease – Eat fish or take fish oil supplement? *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:95-114.
99. Arcan I, Yemenicioglu A. Antioxidant activity and phenolic content of fresh and dry nuts with or without the seed coat. *J Food Comp Anal.* 2009;22:184-8.
100. Kornsteiner M, Wagner K-H, Elmadfa I. Tocopherols and total phenolics in 10 different nut types. *Food Chem.* 2006;98:381-7.
101. Cabrera C, Lloris F, Giménez R et al. Mineral content in legumes and nuts: contribution to the Spanish dietary intake. *Sci Total Environ.* 2003;308:1-14.
102. Venkatachalam M, Sathe SK. Chemical composition of selected edible nut seeds. *J Agricult Food Chem.* 2006;54:4705-14.
103. Bloedon LT, Philippe O, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutrition Rev.* 2004;62:18-27.
104. Setchell KDR. Discovery and potential clinical importance of mammalian lignans. In: Cunnane SC, Thompson

LU (Eds.). Flaxseed in human nutrition. Champaign, IL: AOCS; 1995. p. 82-98.

105. Chen J, Saggar JK, Corey P et al. Flaxseed and pure secoisolariciresinol diglucoside, but not flaxseed hull, reduces human breast tumor growth (MCF-7) in athymic mice. *J Nutr.* 2009;139(11):2061-6.
106. Singer P, Jaeger W, Berger I et al. Effects of dietary oleic, linoleic and  $\alpha$ -linolenic acids on blood pressure, serum lipids, lipoproteins and the formation of eicosanoid precursors in patients with mild essential hypertension. *J Human Hypertension.* 1990;4:227-33.
107. Chan JK, Bruce VM, McDonald BE. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid is as effective as oleic acid and linoleic acid in lowering blood cholesterol in normolipidemic men. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:1230-4.
108. Demark-Wahnefried W, Price DT, Polascik TJ et al. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features. *Urology.* 2001;58(1):47-52.
109. Zhang W, Wang X, Liu Y et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr.* 2008;99:1301-9.
110. Maciel LMB, Pontes DF, Rodrigues MCP. Efeitos da adição de farinha de linhaça no processamento de biscoito tipo *cream cracker*. *Alimentos e Nutrição.* 2008;19(4):385-92.
111. Faintuch J, Horie LM, Barbeiro HV et al. Systemic inflammation in morbidly obese subjects: response to oral supplementation with  $\alpha$ -linolenic acid. *Obesity Surg.* 2007;17(3):341-7.
112. Hutchins AM, Martini MC, Olson BA et al. Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women. *Nutrition and Cancer.* 2001;39(1):58-65.
113. Kumar V, Atherton P, Smith K et al. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *J Appl Physiol.* 2009;106:2026-39.
114. Hartman JW, Tang JE, Wilkinson SB et al. Consumption of fat-free fluid milk after resistance exercise promotes greater lean mass accretion than does consumption of soy or carbohydrate in young, novice, male weightlifters. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:373-81.
115. Elliot TA, Cree MG, Sanford AP et al. Milk ingestion stimulates net muscle protein synthesis following resistance exercise. [Abstract] *Med Sci Sport Exerc.* 2006;38:667-74.
116. Wilkinson SB, Tarnopolsky MA, MacDonald MJ et al. Consumption of fluid skim milk promotes greater muscle protein accretion after resistance exercise than does consumption of an isonitrogenous and isoenergetic soy-protein beverage. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1031-40.
117. Elia D, Stadler K, Horváth V et al. Effect of soy and whey protein-isolate supplemented diet on the redox parameters of trained mice. *Eur J Nutr.* 2006;45:259-66.
118. Simrén M. Physical activity and the gastrointestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:1053-6.
119. Bosenberg AT, Brock-Utne JG, Gaffin SL et al. Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. [Abstract] *J Appl Physiol.* 1988;65:106-8.
120. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol.* 2000;32:742-7.
121. Ryan AJ, Chang R-T, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running. *Med Sci Sport Exerc.* 1996;28:698-705.
122. Lambert GP, Broussard LJ, Mason BL et al. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. *J Appl Physiol.* 2001;90:2075-80.
123. Selkirk GA, McLellan TM, Wright HE et al. Mild endotoxemia, NF- $\kappa$ B translocation, and cytokine increase during exertional heat stress in trained and untrained individuals. *Am J Physiol.* 2008;295:R611-R623.
124. Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A et al. Relationship between gastrointestinal complaints and endotoxemia,

cytokine release and the acute phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. Clin Sci. 2000;98:47-55.

125. Pedersen BK. Exercise and cytokines. Immunol Cell Biol. 2000;78:532-5.
126. Nichols AW. Probiotics and athletic performance: a systematic review. [Abstract] Curr Sports Med Reports. 2007;6:269-73.
127. Clancy RL, Gleeson M, Cox A et al. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of *Lactobacillus acidophilus*. [Abstract] Br J Sport Med. 2006;40:351-4.
128. Aoi W, Naito Y, Nakamura T et al. Inhibitory effect of fermented milk on delayed-onset muscle damage after exercise. J Nutr Biochem. 2007;18:140-5.
129. Songisepp E, Kals J, Kullisaar T et al. Evaluation of functional efficacy of an antioxidative probiotic in healthy volunteers. Nutr J. 2005;4:1-10.
130. Moreira A, Delgado L, Moreira P et al. Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections? Br Med Bull. 2009;90:111-31.
131. Spence L, Brown WJ, Pyne DB et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. [Abstract] Med Sci Sport Exerc. 2007;39:577-86.
132. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M et al. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metabol. 2010:1-10.
133. Wolvers D, Antoine J-M, Myllyluoma E et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. [Abstract] J Nutr. 2010;140:698S-712S.
134. Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE et al. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. Int J Antimicro Ag. 2009;34:191-7.
135. West NP, Pyne DB, Cripps AW et al. *Lactobacillus fermentum* (PCC) supplementation and gastrointestinal and respiratory-tract illness symptoms: a randomised control trial in athletes. Nutr J. 2011;10:1-11.
136. Sanggaard K, Holst J, Rehfeld J et al. Different effects of whole milk and a fermented milk with the same fat and lactose content on gastric emptying and postprandial lipaemia, but not on glycaemic response and appetite. Br J Nutr. 2004;92:447-59.
137. Yun C-H, Estrada A, Van Kessel A et al. Beta-glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;35:67-75.
138. Murphy EA, Davis JM, Brown AS et al. Oat [beta]-glucan effects on neutrophil respiratory burst activity following exercise. [Abstract] Med Sci Sport Exerc. 2007;39:639-44.
139. Murphy EA, Davis JM, Brown AS et al. Benefits of oat beta-glucan on respiratory infection following exercise stress: role of lung macrophages. Am J Physiol. 2008;294:R1593-R1599.
140. Davis JM, Murphy EA, Brown AS et al. Effects of moderate exercise and oat beta-glucan on innate immune function and susceptibility to respiratory infection. Am J Physiol. 2004;286:R366-R372.
141. Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by [beta]-glucans. Physiol Behav. 2008;94:276-84.
142. Nieman DC, Henson DA, McMahon M et al.  $\beta$ -glucan, immune function, and upper respiratory tract infections in athletes. Med Sci Sport Exerc. 2008;40:1463-71.
143. Talbott S, Talbott J. Effect of beta 1,3/1,6 glucan on upper respiratory tract infection symptoms and mood state in marathon athletes. J Sports Sci Med. 2009;8:509-15.

## ► Bibliografia

Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. Sports Medicine.



2006;36(4):327-58.

Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2007 August 1;103(2):693-9.

Vollaard NBJ, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Medicine*. 2005;35(12):1045-62.



## Bioquímica e Fisiologia na Nutrição Esportiva Funcional



- 9 Equilíbrio Acidobásico
- 10 Carboidratos
- 11 Proteínas e Aminoácidos
- 12 Lipídios
- 13 Vitaminas e Minerais
- 14 Hidratação



# Equilíbrio Acidobásico

Fernando Catanho e Thiago Fernando Lourenço



## ► Introdução

O equilíbrio acidobásico pelo sistema biológico se faz extremamente fundamental, uma vez que viabiliza o funcionamento harmonioso do metabolismo, qualquer que seja a condição vivenciada pelo ser humano (p. ex., repouso, exercício físico, condição patológica)<sup>1,2</sup>.

Isso se dá pelo controle da concentração dos íons  $H^+$  no organismo, ou seja, pelo equilíbrio entre produção e remoção de  $H^+$  dos meios intra e extracelular. Nesse sentido, várias células do organismo participam desse controle, em especial aquelas situadas nos rins, nos pulmões e no sangue<sup>3</sup>.

## ► Prótons

Os íons hidrogênio ( $H^+$ ) são reconhecidos como prótons livres, liberados do átomo de hidrogênio. A concentração dos íons  $H^+$  é mantida sob controle restrito, normalmente encontrada em concentrações menores que  $5 \times 10^{-5}$  mEq/ $\ell$  tanto no meio intra quanto no extracelular<sup>2</sup>.

Quimicamente, as moléculas que tem capacidade de liberação de íons  $H^+$  no meio em que estão situadas são denominadas ácidos. Um grande exemplo da liberação de íons  $H^+$  durante o exercício físico é a hidrólise da molécula de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) na geração de energia (reação 1)<sup>2</sup>. Observação: ADP = difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*).



Por outro lado, aquelas moléculas capazes de receber íons  $\text{H}^+$  são conhecidas como base. Durante o exercício físico, podemos destacar os íons bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), os íons fosfato ( $\text{HPO}_4^{2-}$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4$ ) e algumas proteínas e peptídios (p. ex., hemoglobina, carnosina) como receptores de íons  $\text{H}^+$ . A esse sistema receptor de íons  $\text{H}^+$  denomina-se sistema-tampão, responsável pelo equilíbrio acidobásico do organismo<sup>2</sup>.

## ■ Sistema-tampão

O sistema-tampão existe na natureza biológica para controlar a concentração de íons  $\text{H}^+$  nos meios intra e extracelular. Um tampão é qualquer elemento que tenha capacidade de se ligar, reversivelmente, aos íons  $\text{H}^+$ . Como a concentração de íons  $\text{H}^+$  é normalmente muito baixa em ambos os meios, é habitual apresentá-la na escala logarítmica, o famoso *pH* (reação 2)<sup>2</sup>.

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

Inserindo nessa representação os valores normais da concentração de íons  $\text{H}^+$  no meio extracelular (40 nEq/ℓ), encontramos a razão para que o pH fisiológico ou neutro seja de 7,4 (reação 3)<sup>2</sup>.

$$\begin{aligned}\text{pH} &= -\log [0,00000004] \\ \text{pH} &= 7,4\end{aligned}$$

Fica evidente, a partir de então, que o pH e a  $[\text{H}^+]$  são variáveis inversamente proporcionais. Para controlar o pH de um determinado meio, seja ele intra ou extracelular, o sistema-tampão deverá controlar a concentração dos íons  $\text{H}^{+2}$ .

Nesse sentido, apesar do valor de pH dever ser controlado, este não apresenta exatamente o mesmo valor em todos os compartimentos corporais, como pode ser visto no Quadro 9.1.

Apesar de haver variação nos valores de pH segundo o compartimento biológico, considerando a atividade física e o estado atlético do indivíduo como referências, sabe-se que o valor de pH deve se manter equivalente, sem diferenças significativas entre grupos atléticos distintos<sup>4</sup>.

Fica evidente, a partir do Quadro 9.1, que dependendo da necessidade metabólica local, o valor de pH sofre alteração. Exemplo disso é o valor extremamente baixo (ácido) encontrado no suco gástrico e o neutro encontrado nos meios intra e extracelular. Há de se destacar ainda a tendência de menores valores de pH no sangue venoso em relação ao arterial devido à presença de grandes quantidades de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) neste compartimento biológico, além da mesma tendência no meio intracelular, devido à produção de componentes ácidos durante o metabolismo (p. ex.,  $\text{H}_2\text{CO}_3$ )<sup>5</sup>.

Pontua-se, dessa forma, a acidose metabólica aos valores de pH abaixo de 7,4 e a alcalose metabólica àqueles valores acima do pH 7,4. Levando em consideração os seres humanos e tomando como base o meio extracelular (interstício e sangue), a faixa fisiologicamente saudável

de variação de pH está entre 6,8 e 8. Em um indivíduo saudável, ao nível do mar e em repouso, o valor de pH não se afasta mais do que 0,15 unidade do valor considerado normal para aquele meio (intra ou extracelular) em questão<sup>6</sup>.

Algumas evidências da própria evolução humana mostram que o nosso organismo desenvolveu mecanismos mais eficientes de controle contra a acidose metabólica do que aqueles para controle da alcalose metabólica<sup>7</sup>. Conectando esta informação com o exercício físico e a própria reação química apresentada anteriormente na reação 1, torna-se evidente que o aumento da taxa metabólica ocorrido durante a atividade física submete os tecidos, especialmente o muscular esquelético, à condição de acidose metabólica. Em casos de exercício físico extenuante, o valor de pH intramuscular pode alcançar valores entre 6,2 e 6,4<sup>8</sup>.

Valores de pH encontrados em diferentes compartimentos biológicos.	
QUADRO 9.1	
Local	PH
Meio intracelular	6 – 7,4
Interstício	7,35
Sangue arterial	7,4
Sangue venoso	7,35
Urina	4,5 – 8
Suco gástrico	0,8 – 2
Adaptado de Guyton e Hall <sup>1</sup> .	

O quadro de acidose metabólica deve ser estritamente controlado, inclusive nas condições de exercício físico, tendo em vista os efeitos deletérios associados à sua instalação, como a sobrecarga respiratória (hiperventilação), náuseas e vômito, aumento da concentração do íon K<sup>+</sup> no meio extracelular, diminuição da responsividade às catecolaminas, diminuição da contratilidade miocárdica, inibição do funcionamento da via glicolítica e diminuição da liberação de íons Ca<sup>+2</sup> pelo retículo sarcoplasmático<sup>5,9</sup>.

Ainda nesse sentido, especificamente em relação ao músculo esquelético, o aumento da concentração de íons H<sup>+</sup> prejudica o desempenho, pois reduz a capacidade enzimática aeróbica e anaeróbica de produção de energia<sup>10,11</sup> além de dificultar, por competição, a ligação entre os íons Ca<sup>+2</sup> e a troponina, atrapalhando o processo contrátil<sup>12</sup>.

Por muito tempo, um dos maiores culpados pela acidose metabólica ocorrida durante o exercício físico foi o ácido láctico que, a partir de sua dissociação, liberaria uma quantidade significativa de íons H<sup>+</sup> no meio, levando ao abaixamento de pH e à inibição da função

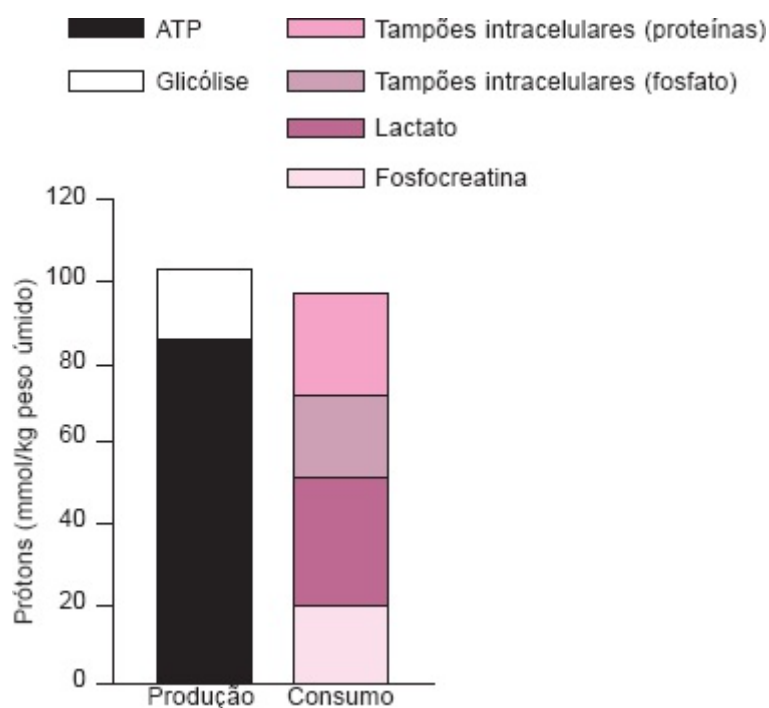
enzimática, especialmente daqueles componentes da via glicolítica<sup>13</sup>. A esse fenômeno foi dado o nome de acidose láctica<sup>14</sup>.

No entanto, recentemente, Robergs *et al.*<sup>10</sup> apresentaram evidências bastante convincentes de que o músculo esquelético é um exímio produtor de lactato e não de ácido láctico. Além disso, a própria produção de lactato nesse tecido auxiliaria na manutenção do pH intracelular estável, uma vez que a quantidade de íons  $H^+$  gerados pela via glicolítica seria igualada àquela consumida pela mesma via.

Ainda mais, o próprio processo de remoção do lactato do músculo esquelético para o sangue auxiliaria no controle do pH intracelular, uma vez que este transporte é feito por meio de proteínas chamadas transportadores de mono-carboxilato (MCT, *monocarboxylate transporters*) que efetuam um cotransporte de lactato e íons  $H^+$  para o meio extracelular<sup>15</sup>. Um compilado dessas ideias é apresentado na Figura 9.1.

Outros sistemas de suporte ao controle acidobásico no tecido muscular esquelético que surgiram mais recentemente foram, junto dos próprios MCT, o trocador sódio-próton (NHE, *Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger*)<sup>8</sup>, o trocador potássio-próton<sup>7</sup> e o trocador cloreto-bicarbonato dirigido por sódio (NCBE, *Na<sup>+</sup> driven Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger*). Todos esses sistemas são chamados de trocadores tendo em vista a função de contratransporte desempenhada por eles, ou seja, transporte simultâneo de dois elementos em sentidos opostos<sup>1</sup>.

Nesse contexto, faz-se necessária a apresentação e discussão dos sistemas responsáveis pelo controle de pH nos meios intra e extracelulares. Para o controle dos valores intracelulares de pH destacam-se algumas proteínas e peptídios, além dos íons fósforo, enquanto o controle extracelular conta com a participação de três sistemas, a saber: o sangue, os pulmões e os rins. Parte da literatura ainda divide de outra forma a função do controle acidobásico: química, conferida pelos tampões intra e extracelulares, e fisiológica, conferida pelos pulmões e pelos rins<sup>9</sup>.



**Figura 9.1** Representação esquemática da produção e consumo de prótons (íons  $H^+$ ) pelo músculo esquelético durante o exercício físico. Note que a produção de prótons está relacionada tanto à hidrólise da molécula de trifosfato de adenosina (ATP) quanto ao funcionamento da via glicolítica; enquanto isso, o consumo (remoção) dos prótons é feito pelos tampões (proteínas e fosfato), assim como a própria



produção de lactato e a reação de utilização da fosfocreatina (PCr) como substrato energético estocado no músculo esquelético. Adaptada de Robergs *et al.*<sup>10</sup>.

### **Sistema-tampão intracelular**

Aproximadamente 70% do poder tamponante orgânico está no interior das células, contando para isto com a participação das proteínas, dos peptídios e de alguns íons, como o íon fosfato ( $\text{HPO}_4^{-2}$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$ ), além das mitocôndrias. As proteínas intracelulares de maior destaque na função tamponante são: a hemoglobina, além de pequenos peptídios chamados carnosina, anserina e balenina<sup>16</sup>.

A hemoglobina (Hb) é uma proteína que reside dentro das hemácias, formada por quatro cadeias polipeptídicas, com peso molecular aproximado de 65.000 Da. Em destaque na sua estrutura primária aparecem os resíduos de histidina, aminoácido carregado negativamente, que confere à Hb seu elevado poder tamponante. A Hb controla cerca de 40% dos íons  $\text{H}^+$  produzidos pelo metabolismo celular, sendo sua função final de entrega destes íons para os pulmões e os rins<sup>1,2</sup>.

Essa capacidade tamponante inerente à Hb se faz presente principalmente quando a proteína se depara com um ambiente em que haja elevada atividade metabólica, como o músculo esquelético durante o exercício físico. Nesses locais, a afinidade da Hb pelo oxigênio ( $\text{O}_2$ ) diminui ao mesmo tempo que aumenta a afinidade pelos íons  $\text{H}^+$ , evento que pode ser visualizado na Figura 9.2, caracterizada como efeito Bohr<sup>17</sup>.

Além do mecanismo exposto anteriormente, existem outras condições fisiológicas que aumentam a capacidade de desligamento de  $\text{O}_2$  da Hb, incrementando por consequência seu poder tamponante. Essas outras condições são: o aumento da concentração de  $\text{CO}_2$  e da temperatura intracelular, intimamente relacionados a condições de alta atividade metabólica do tecido, especialmente o muscular esquelético durante o processo contrátil<sup>17</sup>.

Outra molécula intracelular importante no controle acidobásico é a carnosina (beta-alanil-L-histidina), dipeptídio citoplasmático dependente dos aminoácidos  $\beta$ -alanina e histidina para sua formação. Atualmente, algumas estratégias nutricionais competentes em aumentar a concentração intracelular de carnosina, especialmente no músculo esquelético, têm sido discutidas e testadas segundo seu potencial ergogênico, especialmente em condições de exercício físico em que a queda de pH possa ser um fator desencadeador de fadiga<sup>16</sup>.

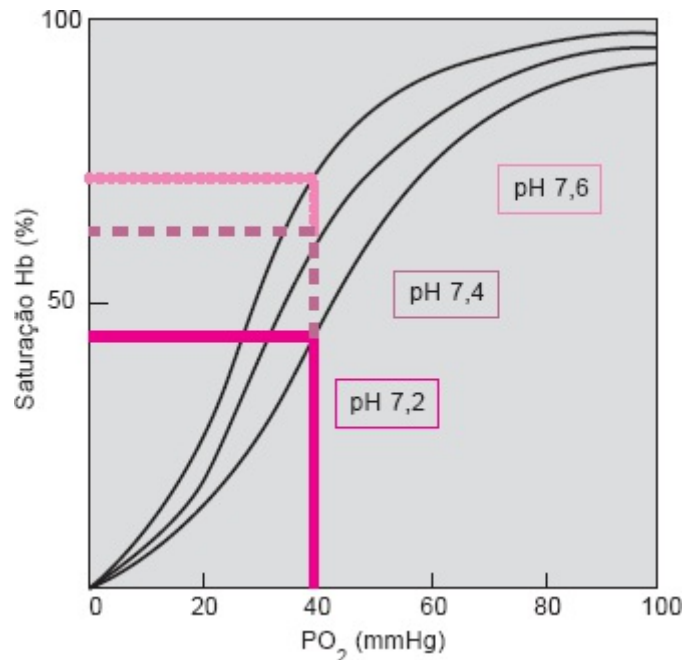
Junto da carnosina, outros dipeptídios com função tamponante intracelular que estão sendo discutidos pela literatura são a anserina e a balenina<sup>18</sup>, embora haja carência de evidências da presença destes dois dipeptídios nos seres humanos<sup>19</sup>.

Outro sistema-tampão intracelular de suma importância é conferido pelos íons fosfato ( $\text{HPO}_4^{-2}$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$ ). Apesar de se caracterizar como um íon presente em diversas reações do metabolismo celular, ainda assim o fosfato apresenta importância no controle acidobásico por seu *pka* estar bastante próximo dos valores de pH intracelulares<sup>1,2</sup>.

Vale ressaltar aqui que o *pka* de um determinado sistema-tampão é o valor de pH em que este sistema terá similar competência tanto em liberar quanto em captar íons  $\text{H}^+$ , ou seja, é a faixa de maior capacidade funcional do referido sistema-tampão. Essa faixa de maior funcionalidade tamponante varia entre 1 ponto acima até 1 ponto abaixo do valor de *pka* do referido sistema-tampão<sup>2,17</sup>.

Logo, a capacidade de manutenção do pH na faixa neutra sofre significativa influência do

poder tamponante conferido pelos íons fosfato<sup>2</sup>. O tampão fosfato apresenta seu *pka* no valor de 6,82 (ou seja, apresenta maior funcionalidade tamponante no pH entre 5,82 e 7,82), o que comprova sua capacidade como eficiente sistema-tampão no meio intracelular, que apresenta pH entre 6 e 7,4. Um tecido que pode ser representativo, tendo como importante sistema-tampão os íons fosfato, é o tecido ósseo<sup>6</sup>.



**Figura 9.2** Representação do efeito Bohr que reflete a capacidade tamponante da hemoglobina (Hb). Observa-se que conforme o pH se reduz, baixa também a saturação de O<sub>2</sub> da Hb, o que confere maior desligamento de O<sub>2</sub> da proteína enquanto sua capacidade tamponante aumenta, na proporção do aumento na concentração de íons H<sup>+</sup> no meio intracelular. PO<sub>2</sub> = pressão parcial de O<sub>2</sub>. Adaptada de Lehninger e Nelson<sup>2</sup>.

Por fim, outro sistema-tampão que apresenta significativa contribuição intracelular é o das mitocôndrias, organelas responsáveis pela produção aeróbica de energia<sup>2</sup>. O papel desempenhado pelas mitocôndrias, que acaba por contribuir para o controle acidobásico, está relacionado a seu contínuo consumo de íons H<sup>+</sup> durante a fosforilação oxidativa, graças ao próprio gradiente de prótons formado no espaço intermembranas a partir do funcionamento da cadeia respiratória<sup>10</sup>. Os íons H<sup>+</sup> presentes no espaço intermembranas são originários tanto do próprio bombeamento executado pelos complexos I, III e IV da cadeia respiratória quanto da formação citosólica, esta particularmente em decorrência de hidrólise de ATP durante o processo de consumo de energia pela célula. Esse sistema pode ser mais bem analisado na Figura 9.3.

### **Sistema-tampão extracelular**

No controle acidobásico dos líquidos corporais, ganham destaque três sistemas básicos: o sangue, com seus sistemas-tampão que se combinam instantaneamente com ácidos ou bases no controle de alterações drásticas do pH, representado primordialmente pelos íons bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), pelas proteínas plasmáticas e pela hemoglobina (já discutida anteriormente); os pulmões, que regulam a remoção de CO<sub>2</sub> do líquido extracelular por meio do chamado componente respiratório de

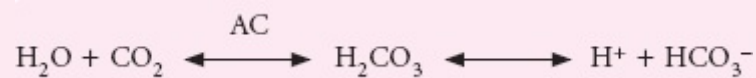
controle acidobásico; e os rins, que podem excretar a urina tanto ácida quanto básica de forma a regular a concentração extracelular de íons  $H^+$ , por meio do chamado componente metabólico de controle acidobásico.

### Sistema-tampão extracelular a curto prazo

No contexto do controle acidobásico extracelular a curto prazo, destacam-se dois tecidos basicamente: o tecido sanguíneo, através dos íons bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e algumas proteínas plasmáticas, além do tecido pulmonar<sup>1</sup>.

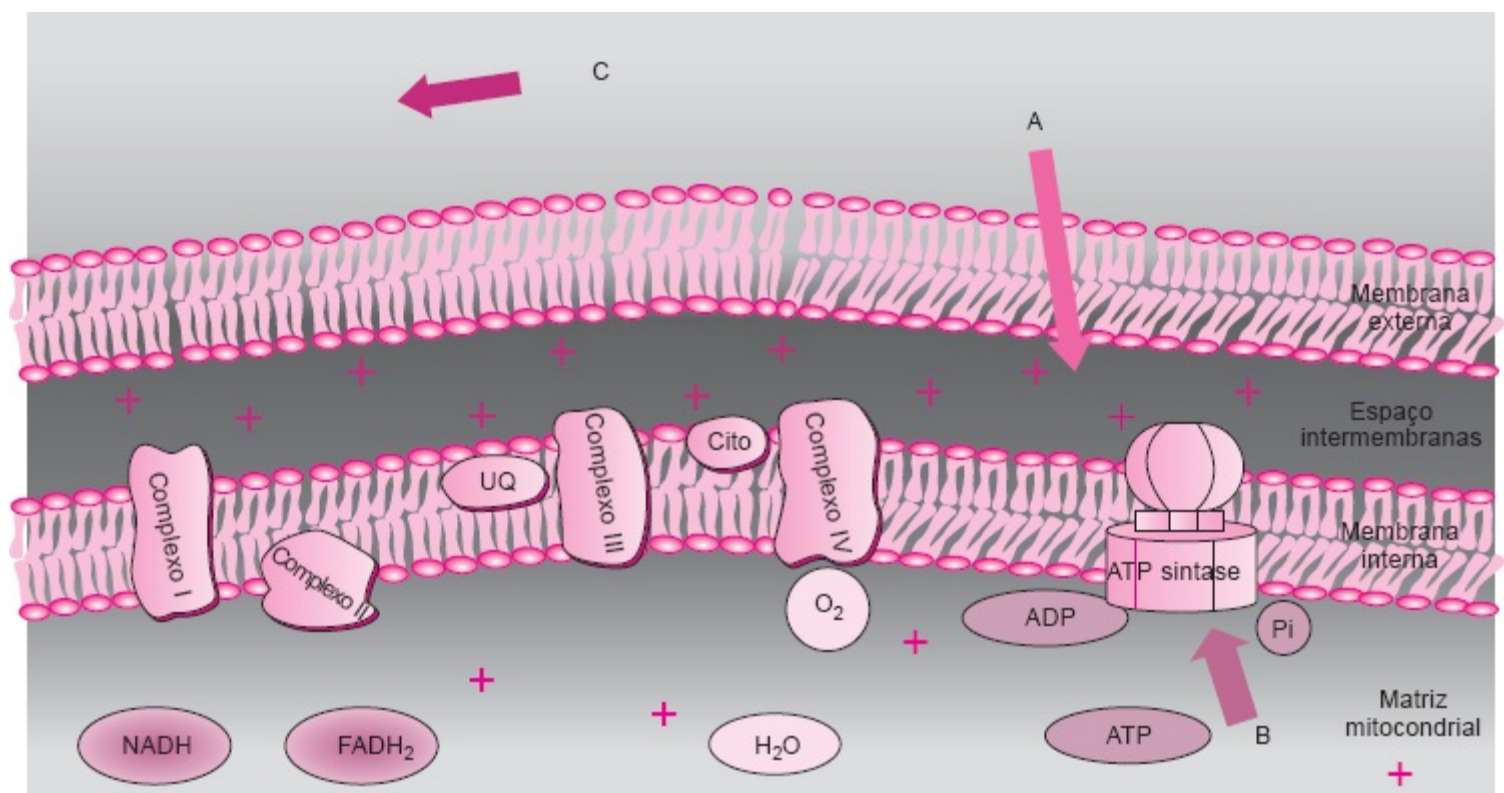
O tecido sanguíneo, chamado de sistema-tampão dos líquidos corporais, é considerado a primeira linha de defesa quando da percepção de alteração na homeostase dos íons  $H^+$ , agindo instantaneamente, em uma pequena fração de segundos. Interessante destacar que esse sistema não trabalha de forma a acrescentar ou retirar íons  $H^+$  do meio e sim mantê-los controlados até que outro sistema possa agir efetivamente<sup>1</sup>.

No tocante aos íons bicarbonato ( $HCO_3^-$ ), estes devem manter uma concentração plasmática equivalente tanto na fração arterial quanto na venosa da circulação sanguínea: 22 a 26 mEq/ $\ell$ <sup>6</sup>. É considerado o principal sistema de controle acidobásico do meio extracelular, também conhecido como sistema do ácido carbônico-bicarbonato<sup>9</sup> como pode ser ilustrado na reação 4, a seguir:



A reação 4 é acelerada significativamente pela presença da enzima anidrase carbônica (AC), que apresenta alta função catalítica especialmente nas hemácias<sup>1</sup>.

Existe ainda um segundo componente integrante desse sistema que é o sal bicarbonato ( $NaHCO_3$ ). Esse sal tem elevado poder de dissociação, formando os produtos apresentados na reação 5, a seguir.



**Figura 9.3** Representação da produção aeróbica de energia (trifosfato de adenosina [ATP]) pela cadeia respiratória. Note que há uma maior concentração de íons  $H^+$  (representados pelo sinal +) no espaço intermembranar (A) em relação à matriz da mitocôndria. A estrutura da cadeia respiratória responsável pelo consumo de  $H^+$  tanto do espaço intermembranar quanto do citosol (C) é a proteína ATP sintase ou complexo V (B), que utiliza como substratos de sua reação às moléculas de difosfato de adenosina (ADP),  $P_i$  e íons  $H^+$  para a formação do produto ATP. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; Cito = citocromo C;  $FADH_2$  = dinucleotídeo de flavina e adenina reduzido;  $NADH$  = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido;  $P_i$  = fosfato inorgânico; UQ = ubiquinona.

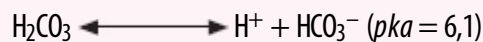
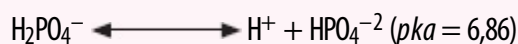


A eficiência desse sistema-tampão concretiza-se ao ser observada a baixa concentração de íons  $H^+$  nos líquidos corporais em relação às quantidades elevadas de substâncias ácidas produzidas continuamente pelo metabolismo<sup>20,21</sup>. Isso se deve ao fato da capacidade de dissociação do ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ) ser baixa, porque sua constante de dissociação ( $pka$ ) é de valor constante: 6,1. Considerando-se que os valores de pH dos sangues venoso e arterial são 7,35 e 7,4, respectivamente, fica evidente que a estabilidade do  $H_2CO_3$  é alta em pH fisiológico, com leve tendência de dissociação nos íons  $H^+$  e  $HCO_3^{-2}$ . Nesse contexto, a resposta de controle acidobásico é possível graças à presença de uma relação de 20 para 1 entre bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e ácido carbônico ( $H_2CO_3$ )<sup>21</sup>.

Se compararmos a capacidade tamponante tomando como base os valores de  $pka$  discutidos até então, os íons fosfato ( $HPO_4^{-2}$  e  $H_2PO_4^-$ ) seriam melhores opções como tampões também no meio extracelular, por ser seu valor de  $pka$  de 6,82, mais próximo das condições de pH extracelulares. Mas não deve ser desconsiderada a elevada produção de  $CO_2$  pelas células metabolicamente ativas, o que faz com que a produção de íons  $HCO_3^-$ , consequente à produção de  $CO_2$ , aumente consideravelmente e potencialize sua função como principal sistema-tampão extracelular<sup>1</sup>. Os valores de  $pka$  dos principais sistemas de controle acidobásico estão

## QUADRO 9.2

Valores da constante de dissociação (*pka*) de diferentes sistemas-tampão encontrados em diferentes compartimentos biológicos<sup>2</sup>.



Desoxi-Hb (hemoglobina desprovida de O<sub>2</sub>) (*pka* = 7,9)

Por um momento, vale retomar um conceito já discutido neste capítulo e que muito tem chamado a atenção da literatura, que é a polêmica da produção do ácido láctico no organismo, especialmente no músculo esquelético, dos seres humanos. Destaca-se que o valor de *pka* do par ácido láctico/ lactato é de 3,86, ou seja, para que tenhamos 50% deste par na forma ácida (ácido láctico), o pH da célula em questão deverá ser de 3,86<sup>17</sup>.

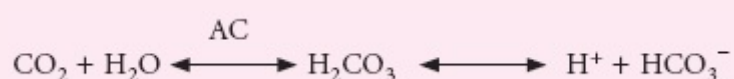
Condicionando-se a não existência desse valor de pH nas células *in vivo*, incluindo aquelas do músculo esquelético, esclarece-se a defesa por parte da literatura da não produção de ácido láctico, e sim lactato, pelo nosso organismo, principalmente pelo músculo esquelético durante exercícios físicos intensos<sup>10,22</sup>.

Dessa forma, quanto mais íons H<sup>+</sup> são acrescentados em um determinado meio, como no músculo esquelético e no próprio sangue durante o exercício físico, há um aumento significativo na concentração de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> que é transformado em H<sub>2</sub>O e CO<sub>2</sub>. O CO<sub>2</sub> é uma molécula que estimula regiões específicas do bulbo (centro respiratório), favorecendo o aparecimento da resposta de hiperventilação<sup>3</sup>.

Apesar disso, o CO<sub>2</sub> não é transportado na sua maior magnitude dissolvido livremente no plasma. As principais formas de transporte deste gás são: dissolvido no plasma, ligado à hemoglobina e, principalmente, na forma de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, o que confere a este íon seu elevado grau de importância como sistema-tampão dos líquidos corporais<sup>1</sup>.

O tecido pulmonar, por sua vez, auxilia no controle acidobásico regulando a remoção de moléculas de CO<sub>2</sub> e, conseqüentemente, de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e íons H<sup>+</sup> do meio extracelular, entrando em ação após alguns minutos da detecção de alterações na homeostase dos íons H<sup>+</sup><sup>6</sup>.

Em especial quanto à acidose metabólica, condição que pode estar presente quando da prática da atividade física, novamente vale ressaltar que o abaixamento de pH afeta diretamente o bulbo, estrutura do tronco encefálico em que se dá o controle respiratório. A resposta fisiológica gerada é a hiperventilação, com o objetivo de expulsar o excesso de CO<sub>2</sub>, potencial gerador de íons H<sup>+</sup> no meio extracelular via reação catalisada pela enzima anidrase carbônica (AC) (reação 4).





Para sumarizar e representar esquematicamente o funcionamento do sistema-tampão a curto prazo (bicarbonato e pulmões) em consequência ao funcionamento do tecido muscular esquelético durante o exercício físico como um “deturpador” do equilíbrio acidobásico, observe primeiramente a Figura 9.4.

Considerando que as hemácias entraram em ação, instantaneamente, para a produção do íon bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e o consequente ajuste do valor de pH (controle acidobásico), ainda resta ao sistema a necessidade de eliminar  $\text{CO}_2$  produzido localmente. Essa eliminação vai depender dos pulmões, contemplando a outra facção do sistema de controle acidobásico a curto prazo, representada na Figura 9.5<sup>1</sup>.

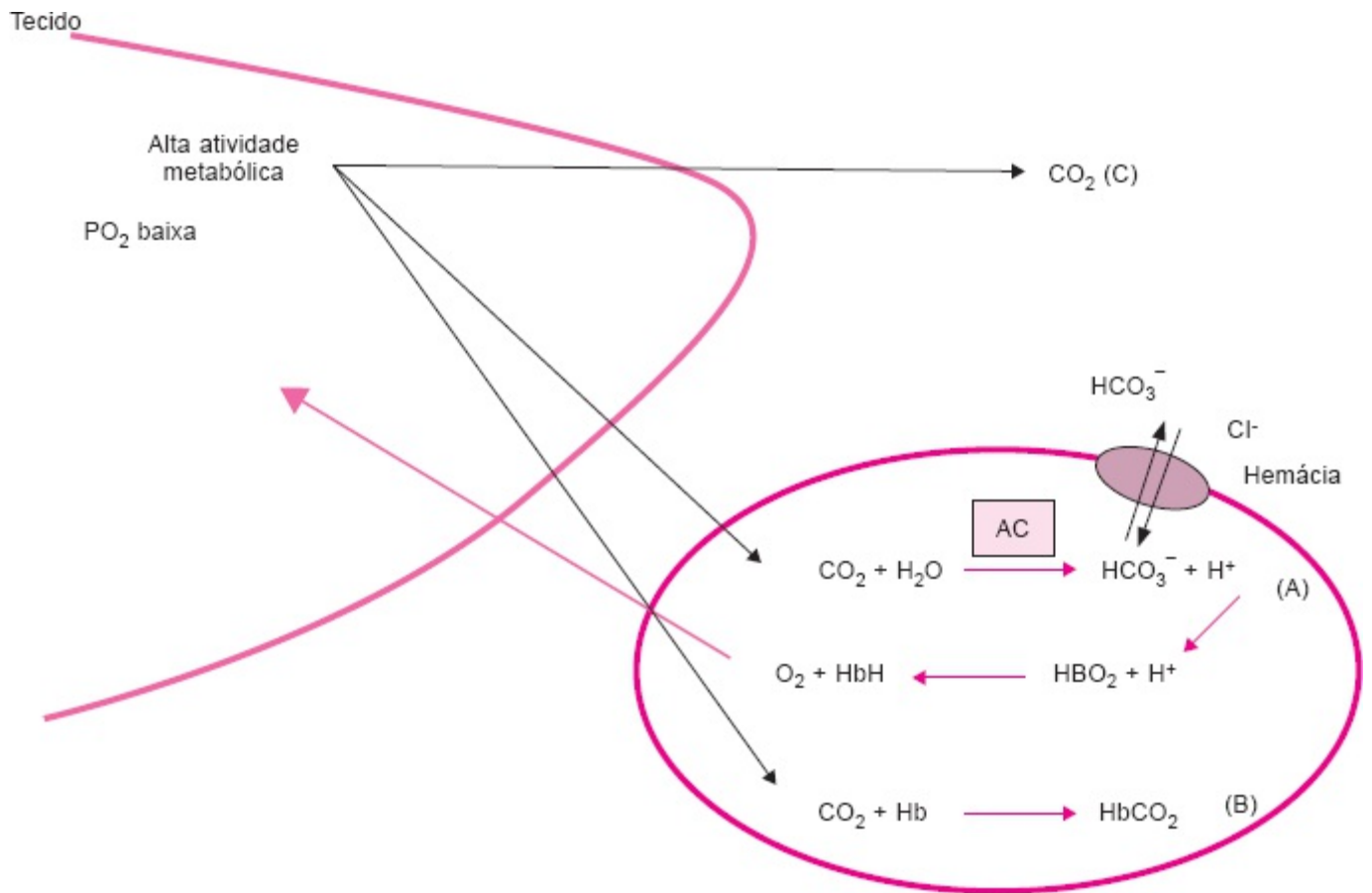
Logo, a participação do tecido pulmonar no controle acidobásico pode ser resumida da seguinte forma: condições de hiperventilação (e consequente maior expulsão de gás  $\text{CO}_2$ ) instalam-se com o intuito de aumentar ou mesmo manter o pH e diminuir a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ), em condições em que grandes quantidades de íons  $\text{H}^+$  estão sendo produzidas (reação 4); já a hipoventilação tende a resultar em uma maior  $\text{PCO}_2$  e em abaixamento do pH<sup>3</sup>. Essas relações entre ventilação e alteração de pH podem ser mais bem visualizadas na Figura 9.6.

A partir da representação na Figura 9.6, pode-se relacionar o aumento da ventilação alveolar à condição de exercício físico. Esse aumento na ventilação visa, entre outros, manter o pH estável (neutro), uma vez que existe uma contínua tendência de acidificação do meio pelos íons  $\text{H}^+$  gerados no processo de hidrólise da molécula de ATP (reação 1)<sup>10</sup>.

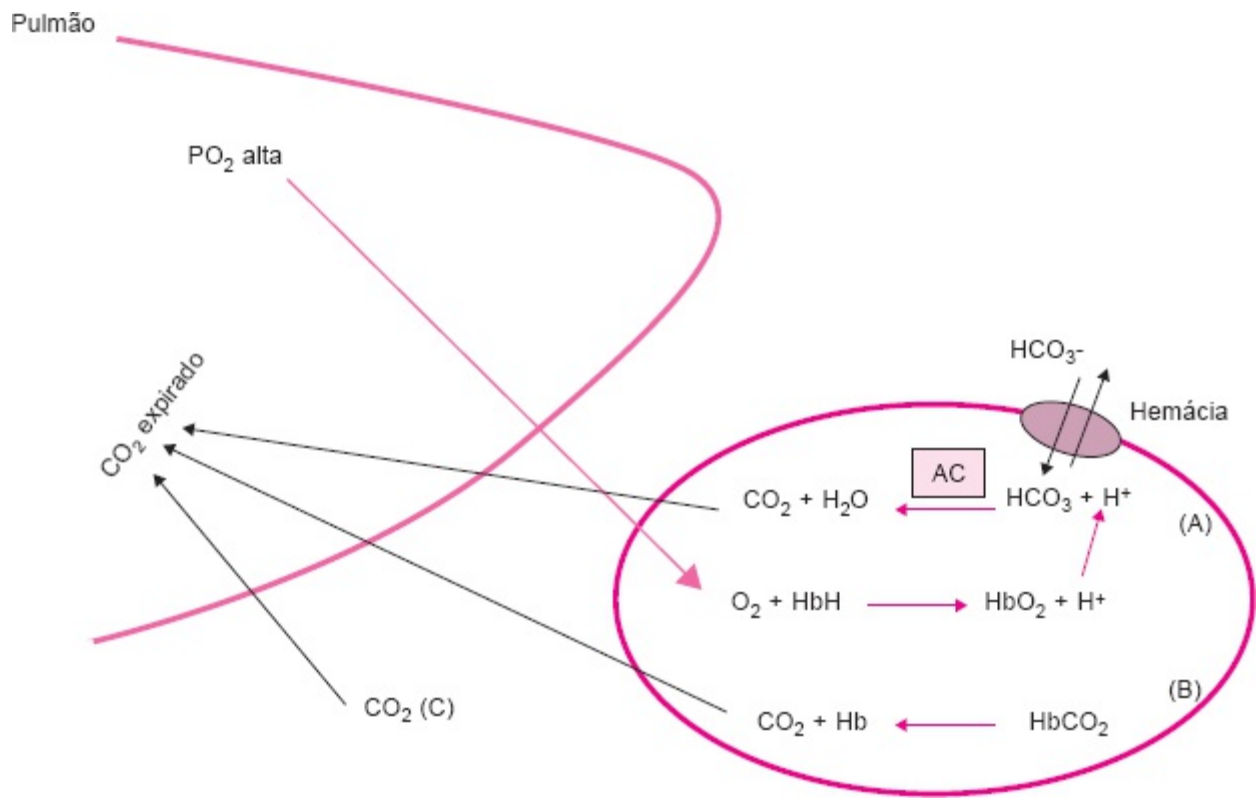
Nesse sentido, a própria alteração no valor de pH, principalmente no que se refere à acidificação (diminuição do pH), tende a refletir diretamente sobre a ventilação alveolar, como representado na Figura 9.7<sup>1</sup>.

A partir da representação da Figura 9.7, evidencia-se que o abaixamento de pH (acidose) reflete-se em significativo aumento da ventilação alveolar, no intuito de aumentar o consumo de  $\text{O}_2$  e compensar o excesso de íons  $\text{H}^+$  (equilíbrio acidobásico) através de uma maior expulsão de gás ( $\text{CO}_2$ )<sup>1,5</sup>. Dessa forma, dá-se o controle respiratório do equilíbrio acidobásico, coadjuvando com o tecido sanguíneo no controle acidobásico extracelular a curto prazo.

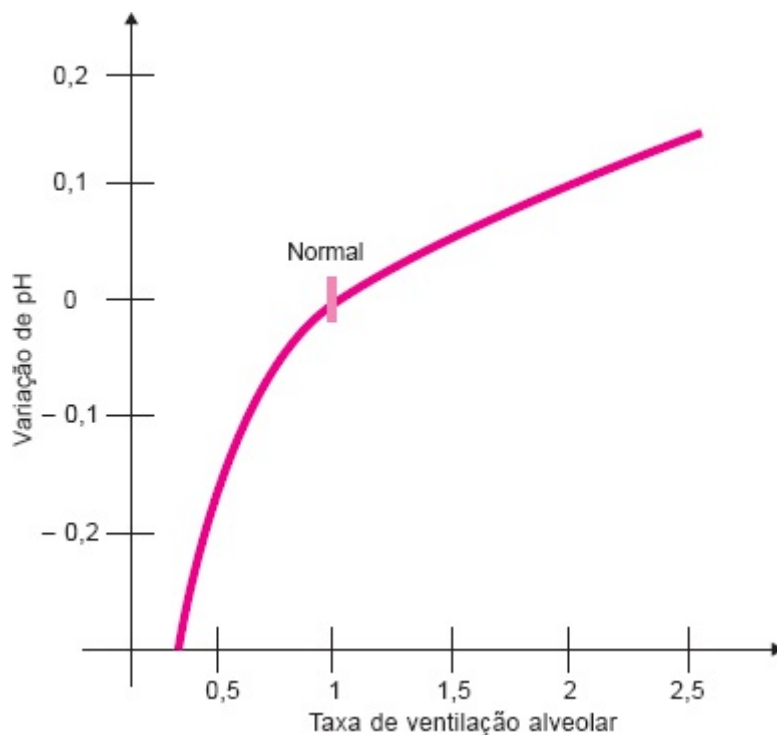




**Figura 9.4** Representação da produção de CO<sub>2</sub> e consumo de O<sub>2</sub> (devido à baixa pressão parcial de O<sub>2</sub> [PO<sub>2</sub>]) pelo tecido com alta atividade metabólica (p. ex., músculo esquelético em contração) e formas de transporte do CO<sub>2</sub> pelo organismo. Nota-se que o CO<sub>2</sub> pode ser transportado na forma de íon bicarbonato (A – 70%), ligado à hemoglobina (B – 23%) ou dissolvido no plasma (C – 7%). Nota-se ainda que para ser levado ao plasma, o íon bicarbonato depende de um sistema de contratransporte com o íon cloreto (Cl<sup>-</sup>) e que a hemoglobina (Hb) age como importante sistema-tampão ao se ligar com os íons H<sup>+</sup>. AC = enzima anidrase carbônica<sup>1</sup>.

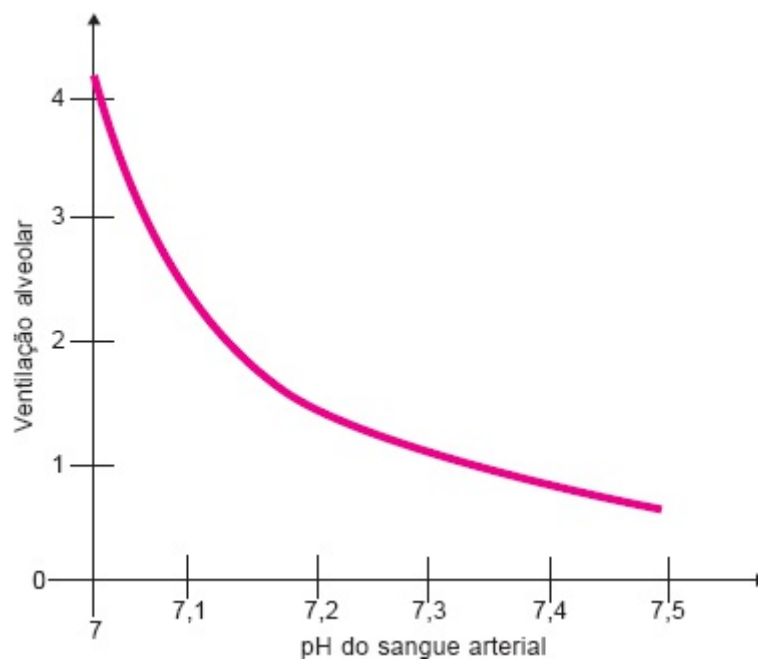


**Figura 9.5** Representação da eliminação de  $CO_2$  e “recarga” de  $O_2$  nas hemácias (devido à alta pressão parcial de  $O_2$  [ $PO_2$ ]), ocorridas no pulmão. Nota-se que o  $CO_2$  eliminado é proveniente de três vias diferentes: na forma de bicarbonato (A), desligamento da hemoglobina (Hb) (B) e aquele dissolvido no plasma (C). Nota-se ainda que para ser trazido de volta à hemácia, o íon bicarbonato depende de um sistema de contratransporte com o íons cloreto ( $Cl^-$ ) e que a Hb age neste momento liberando os íons  $H^+$  que serão tamponados pelos íons  $HCO_3^-$ . Repare que o sentido das reações químicas deste esquema é o inverso daquele representado na Figura 9.4<sup>1</sup>. AC = enzima anidrase carbônica.



**Figura 9.6** Representação da relação entre a taxa de ventilação alveolar e a variação de pH. Note que

quanto menor a ventilação, maior o reflexo no abaixamento do valor de pH (acidose), ao passo que maiores taxas de ventilação refletem em valores de pH mais altos (alcalose). Adaptada de Guyton e Hall<sup>1</sup>.



**Figura 9.7** Representação da relação entre o valor de pH do sangue arterial e a ventilação alveolar. Note que conforme o pH se reduz (de 7,4 para 7), há um aumento de 4 a 5 vezes na ventilação alveolar. Ao mesmo tempo, o aumento no valor de pH do sangue arterial reflete em diminuição na ventilação alveolar. Adaptada de Guyton e Hall<sup>1</sup>.

### Sistema-tampão extracelular a longo prazo

O controle acidobásico extracelular a longo prazo está na dependência do sistema renal, pelo controle da excreção de urina ácida ou básica. Esse sistema leva de horas a dias para poder apresentar plenitude de funcionamento, porém, é o mais duradouro de todos os mecanismos de controle acidobásico<sup>6</sup>.

O controle acidobásico renal dá-se basicamente pelo controle na filtração tubular e excreção de íons  $H^+$  e  $HCO_3^-$ . Dentre os mecanismos fisiológicos envolvidos nesse controle, podem-se destacar: (1) secreção de íons  $H^+$ ; (2) reabsorção pós-filtração de íons  $HCO_3^-$ ; (3) nova produção de íons  $HCO_3^-$ <sup>1,5</sup>. Inclusive, dentro desses três mecanismos citados anteriormente de controle acidobásico, existe uma relação inversa entre os íons  $H^+$  e  $HCO_3^-$ , considerando-se que para cada íon  $HCO_3^-$  reabsorvido há um íon  $H^+$  secretado<sup>1,5</sup>, como pode ser observado na Figura 9.8.

Uma vez que os íons  $H^+$  são secretados no lúmen tubular dos rins, os destinos destes podem ser:

- União junto aos íons  $HCO_3^-$  para formação de  $H_2CO_3$  (como demonstrado na reação 4)
- Tamponamento pelos íons fosfato ( $H^+ + NaHPO_4^- \rightarrow NaH_2PO_4$ )
- Tamponamento por moléculas de amônia ( $H^+ + NH_3 \rightarrow NH_4^+$ ).

Vale destacar que, independentemente do destino assumido pelos íons  $H^+$  (1, 2 ou 3), para cada

vez que um destes destinos é tomado, um íon  $\text{HCO}_3^-$  é reabsorvido, conferindo a função de controle acidobásico do sistema renal<sup>1,5</sup>.

Ainda assim, mais um elemento dentro do sistema renal que trabalha em prol do controle acidobásico é o aminoácido glutamina, como pode ser observado na reação 6<sup>1,5</sup>:



Algumas condições fisiológicas que levam o sistema renal a aumentar a secreção de íons  $\text{H}^+$  ao mesmo tempo que aumenta a reabsorção de íons  $\text{HCO}_3^-$  são<sup>1,5</sup>:

- Aumento da pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ )
- Aumento da produção de íons  $\text{H}^+$
- Queda da concentração de íons  $\text{HCO}_3^-$
- Queda do volume de líquido extracelular.

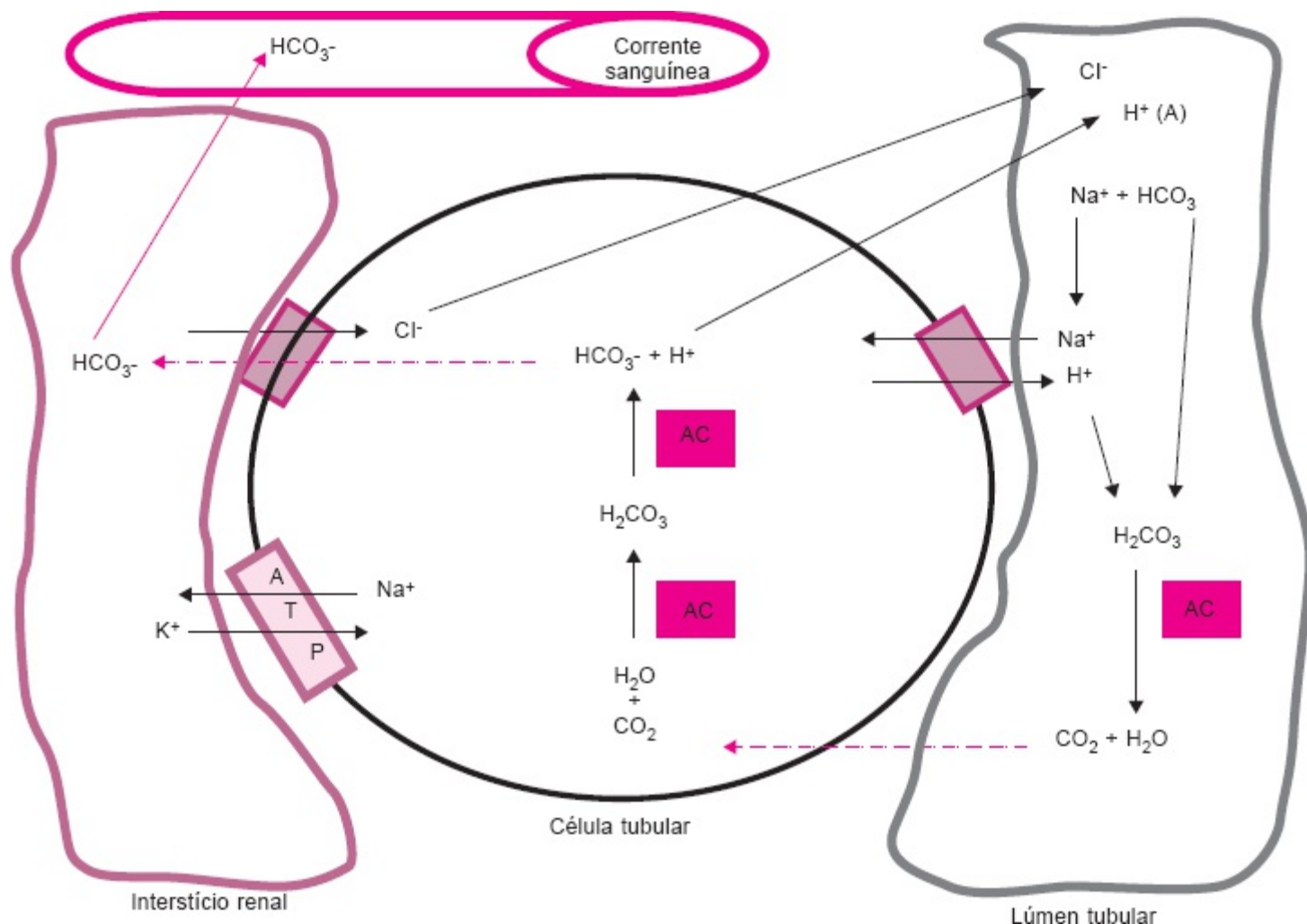
Faz-se necessária aqui uma conexão dos quatro itens apresentados anteriormente com a condição de exercício físico, uma vez que todas essas condições são deflagradas pela própria execução da atividade física<sup>14</sup>, o que definitivamente comprova a importância do sistema renal no controle acidobásico a longo prazo (crônico) dos praticantes de atividade física regular e sistematizada.

Com base e fundamentação nesse contexto, a discussão se concentrará, a partir deste momento, no controle acidobásico durante o exercício físico.

## ► Equilíbrio acidobásico e exercício físico

Após a explanação geral sobre o controle acidobásico na fisiologia humana, traremos a discussão desse fenômeno inserido no contexto do exercício físico.

Relacionar controle acidobásico ao exercício físico resulta necessariamente na discussão da fadiga, fenômeno extremamente complexo que decorre da interação simultânea de diversos eventos metabólicos, na dependência das características do exercício físico realizado<sup>23</sup>.



**Figura 9.8** Representação geral resumida da reabsorção de íons  $\text{HCO}_3^-$  e secreção de íons  $\text{H}^+$  pelos rins. Note que para cada íon bicarbonato absorvido há um íon  $\text{H}^+$  secretado (A). O destino deste íon  $\text{H}^+$  secretado (A) será discutido mais detalhadamente ao longo deste capítulo. Note ainda a presença de proteínas de transporte situadas na membrana da célula tubular: trocador sódio-próton (NHE), trocador cloreto-bicarbonato ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) e bomba de sódio-potássio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase). Interessante observar que mais de 90% dos íons bicarbonato são reabsorvidos desta forma, equivalendo a uma secreção aproximada de 4.000 mEq de íons  $\text{H}^+$  por dia. AC = enzima anidrase carbônica; ATP = trifosfato de adenosina. Adaptada de Guyton e Hall<sup>1</sup>.

Um dos eventos metabólicos causadores da fadiga durante o exercício físico e em destaque na discussão científica especializada há alguns anos é o controle acidobásico<sup>24</sup>. Dessa forma, grande parte da literatura tem se concentrado nos estudos que testam o aumento do potencial tamponante extracelular via aumento da concentração de íons bicarbonato, principalmente por meio da ingestão de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3^-$ ) em diversos modelos de exercício físico<sup>11,25,26</sup>.

Como apresentado anteriormente, o sistema de tamponamento é requerido constantemente no organismo a fim de manter as concentrações de  $\text{H}^+$  quase constantes. Durante o exercício físico, os “atores” principais em alterar essas concentrações dentro da célula muscular são a hidrólise de ATP e a produção de  $\text{CO}_2$ .

Relembrando a Terceira Lei de Newton (toda ação [...] promove uma reação [...]), qualquer tipo de exercício físico (aeróbico ou anaeróbico) levará a alterações nas concentrações de íons  $\text{H}^+$  e, conseqüentemente, o sistema de tamponamento apresentará uma *reação* a este aumento, buscando sempre a manutenção do pH celular ou sanguíneo. Não podemos esquecer que durante a *ação* do exercício físico, aspectos como tipo, intensidade, duração e nível de treinamento dos

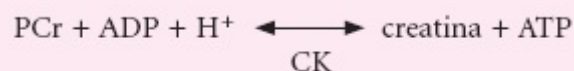
indivíduos levarão a diferentes alterações do pH<sup>27</sup>.

Vamos então observar como esse mecanismo de *reação* trabalha durante diversas intensidades de exercício.

## ■ Manutenção do pH durante a transição repouso-exercício

Iniciaremos nosso estudo das respostas do sistema de tamponamento partindo de uma situação muito comum em qualquer atividade física, a saída do repouso para o exercício físico.

Durante essa transição, com o objetivo de fornecer energia (ATP) para a contração muscular, ocorre, principalmente, a fosforilação do difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*) gerando ATP e creatina através dos estoques de PCr. Ao fazer esse processo de fosforilação, a enzima creatinocinase (CK, *creatine kinase*) também utiliza um H<sup>+</sup> para a geração de ATP (reação 7):



Se analisarmos a reação 7, podemos observar que durante este processo ocorre uma alcalinização do espaço intracelular (aumento do pH) logo no início do exercício. Essa alcalinização é muito sutil, cerca de apenas 0,05 unidade de pH em fibras do tipo II, porém, indica um papel de consumidora de H<sup>+</sup> da enzima CK (ver Figura 9.1)<sup>27</sup>.

Apesar desse efeito de alcalinização durante a utilização da PCr na transição do repouso para o exercício ser bastante citado na literatura científica, cabe aqui uma ressalva. Poucos trabalhos, ou quase nenhum, consideraram que nessa mesma reação (reação 7) é produzido um composto extremamente importante e utilizado durante a contração muscular, o ATP. Isso pode ser devido, principalmente, à dificuldade metodológica em acessar essas reações de maneira rápida e confiável<sup>28</sup>.

No início deste capítulo, vimos que a reação de hidrólise de ATP é responsável pela acidificação do meio intracelular. Dessa maneira, o organismo sábio e simultaneamente controla o pH intracelular balanceando uma reação para o fornecimento de energia (reação 7) que alcaliniza a célula e ao mesmo tempo um dos produtos desta reação acidifica o citosol quando hidrolisado. Dessa maneira, esse processo consegue manter o pH intracelular constante (Figura 9.9)<sup>28</sup>.

Essa teoria pode ser sustentada de acordo com a pesquisa de Newcomer *et al.*<sup>28</sup>. Nessa pesquisa, os autores mostraram que em apenas 0,5 s de exercício, o rápido declínio dos estoques de PCr se traduz em uma alta taxa de utilização de ATP para o início da contração muscular. Essa maior taxa de utilização de ATP se deve principalmente a uma ineficiência do recrutamento muscular no início do exercício e ao atraso da ativação do metabolismo oxidativo no início do exercício<sup>29,30</sup>.

## ■ Manutenção do pH durante exercício de baixa intensidade

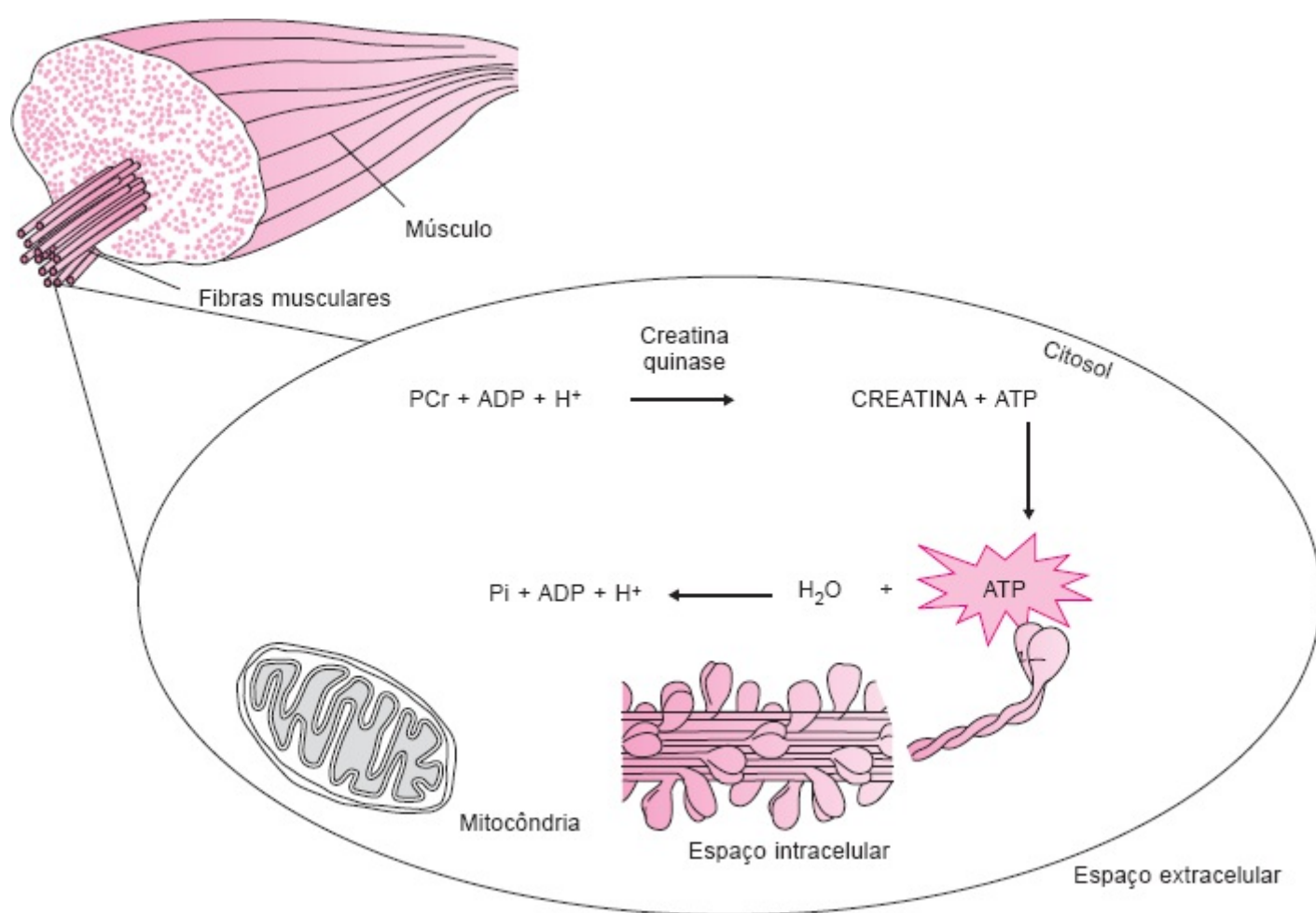
Uma vez em atividade, a nossa musculatura necessita de mais energia (ATP) para continuar seu trabalho mecânico de contração. Vamos imaginar agora que após sairmos do repouso nossa musculatura foi submetida a um exercício leve, como por exemplo, uma caminhada ou uma corrida bem leve. Em exercícios de baixa intensidade (abaixo do limiar anaeróbico ou limiar ventilatório)



o predomínio metabólico fica a cargo do metabolismo aeróbio, em que os substratos predominantemente energéticos utilizados pelo músculo em atividade (ácidos graxos e o glicogênio muscular) se transformam em ATP nas mitocôndrias, com concomitante consumo de  $O_2$  e  $H^+$  <sup>31</sup>.

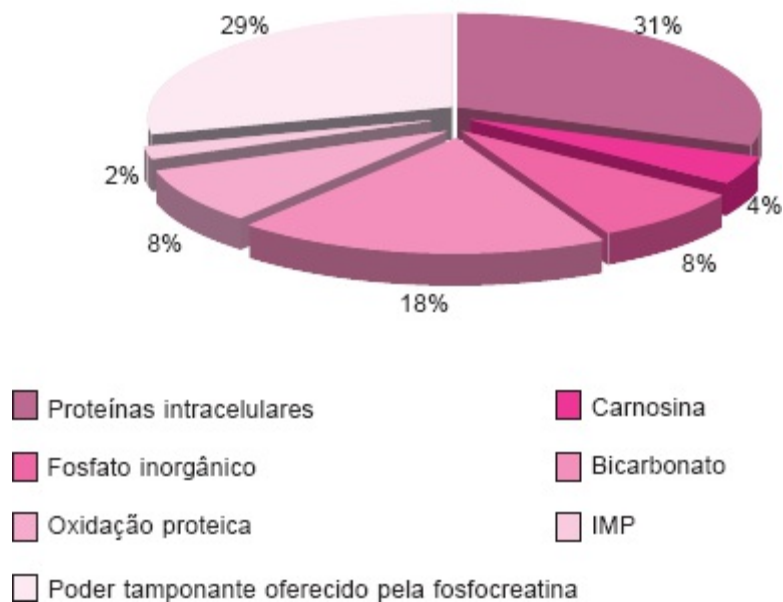
Como visto anteriormente, nesse tipo de exercício, o aumento da hidrólise de ATP decorrente de exercício também tende a diminuir o pH intracelular. Mas, apesar dessa tendência, nenhuma alteração no pH celular é encontrada<sup>32</sup>.

Nessa situação, a manutenção do pH em resposta a rápidas alterações na concentração de  $H^+$  é feita principalmente por ácidos fracos e bases (grupos fosfatos e resíduos de histidina das proteínas intracelulares) presentes dentro da célula muscular. Esses tampões também são chamados de tampões não bicarbonatos e são responsáveis por cerca de 80 a 90% do tamponamento intracelular<sup>27,33</sup> (Figura 9.10).



**Figura 9.9** Esquema ilustrando a alcalinização do espaço intracelular durante a utilização dos estoques de fosfocreatina (PCr) e a posterior acidificação após a hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) durante a contração muscular. ADP = difosfato de adenosina; CK = creatinocinase; Pi = fosfato inorgânico.

Contribuições de tampões durante o exercício



**Figura 9.10** Contribuição dos vários tampões intracelulares e mecanismos de tamponamento de íons  $H^+$  durante a contração muscular. IMP = monofosfato de inosina. Adaptada de Hultman e Sahlin<sup>35</sup>.

Um dos tampões não bicarbonatos responsáveis por esse mecanismo e que vem merecendo a atenção dos pesquisadores é a carnosina, o único dipeptídeo que contém resíduos de histidina encontrada no tecido muscular esquelético humano. Voltaremos a discutir a respeito da carnosina mais adiante neste capítulo<sup>34</sup>.

Apesar de rapidamente controlar o pH intracelular e ser a primeira linha de defesa na alteração do pH durante o exercício, esse mecanismo de proteção é finito, necessitando de outros mecanismos mais eficientes para a manutenção do pH em exercícios prolongados<sup>35</sup>.

Os mecanismos mais eficientes no tamponamento dos íons  $H^+$  durante a contração muscular apresentados na literatura científica são os NHE, trocadores  $Na^+/HCO_3^-$  e os MCT. Como mostrado anteriormente neste capítulo, o funcionamento dos MCT é caracterizado pelo cotransporte lactato/ $H^+$ . Por esse motivo, podemos classificar os mecanismos de regulação do pH muscular em: 1) dependentes de lactato; e 2) independentes de lactato<sup>8</sup>.

Durante exercícios de baixa intensidade, a participação dos mecanismos independentes de lactato (NHE) no controle acidobásico celular é muito pequena, possivelmente por possuírem um local de regulação sensível a  $H^+$ . Isso quer dizer que seu funcionamento é potencializado em pH mais ácidos, aproximadamente 1 unidade de pH abaixo do valor de repouso (cerca de 6,4). Também durante essa intensidade, a pequena produção de lactato faz com que a participação dos MCT na manutenção do pH seja baixa<sup>8,35,36</sup>.

Mas, se nenhum desses mecanismos atua por muito tempo (tampões não bicarbonato) ou não participam de maneira significativa durante baixas intensidades de exercício, como a célula muscular consegue manter constante o pH?

É aqui que entra outro mecanismo muito importante para a manutenção do estado acidobásico durante exercícios de baixa intensidade, a mitocôndria. Esse importante papel é mostrado no consumo de  $H^+$  que ocorre durante a síntese de ATP pela reação catalisada pela enzima ATP sintase e pela redução do oxigênio à água no complexo IV da cadeia de transporte de elétrons durante a respiração celular<sup>10</sup> (ver Figura 9.3).

Durante o processo de respiração celular, além de consumirmos  $O_2$ , é produzido outro gás, o

CO<sub>2</sub>, que terá um importante papel no controle acidobásico. O CO<sub>2</sub> produzido dentro da mitocôndria da musculatura ativada pela oxidação de carboidratos ou ácidos graxos durante o exercício se difunde na corrente sanguínea e, desta, para dentro das hemácias. Dentro das hemácias, o CO<sub>2</sub> reage com H<sub>2</sub>O e se transforma em ácido carbônico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), em uma reação catalisada pela enzima anidrase carbônica. A presença da anidrase carbônica nas hemácias acelera esse mecanismo de 13.000 a 25.000 vezes. O H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> é instável e rapidamente se dissocia em H<sup>+</sup> e íons bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)<sup>37</sup>.

Nesse momento, vemos o papel do CO<sub>2</sub> na alteração do estado acidobásico durante o exercício. Toda a produção desse gás ocorrida durante o metabolismo aeróbico foi convertida em H<sup>+</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dentro da hemácia. Com o objetivo de controlar o pH no interior da célula vermelha, a hemoglobina, que já se desligou do O<sub>2</sub> em resposta à baixa PO<sub>2</sub> nos tecidos, recebe os H<sup>+</sup> e exerce um papel tamponante fantástico não só no repouso, mas também durante o exercício. Já os íons HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> livres na corrente sanguínea poderão exercer sua importante função na regulação do pH sanguíneo de tamponamento de íons H<sup>+</sup> <sup>37</sup>.

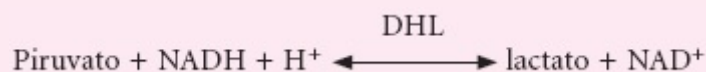
A alta concentração do íon bicarbonato (25 mmol/ℓ) e a presença da enzima anidrase carbônica também no espaço intersticial (extracelular) faz com que esse mecanismo tenha um papel fundamental na manutenção do pH sanguíneo durante exercícios de baixa intensidade juntamente com a hemoglobina e a mitocôndria<sup>38</sup>.

## ■ Manutenção do pH durante exercício moderado

O aumento sucessivo na intensidade de esforço, em condições ainda predominantemente aeróbicas, aumenta a concentração de H<sup>+</sup> no citosol muscular em consequência da hidrólise mais acentuada de ATP.

Com o aumento da intensidade, a produção de ATP via respiração mitocondrial não é suficiente para a demanda requerida pelo exercício. Nesse caso, a participação da enzima desidrogenase láctica (DHL), que catalisa a redução do piruvato ao lactato, aumenta para que possamos manter o fluxo glicolítico no citosol da célula muscular para o fornecimento de energia<sup>10</sup>.

A incapacidade de produção de ATP mitocondrial faz com que a capacidade de tamponamento dessa organela também fique limitada, daí a importância da produção de lactato pela via anaeróbica. A participação da enzima DHL auxilia na manutenção do pH pela reoxidação da coenzima dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido (NADH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*) + H<sup>+</sup> e mantém o alto fluxo da via glicolítica (reação 8).



Agora temos uma situação em que o tamponamento dos íons H<sup>+</sup> não pode ser feito somente pelas mitocôndrias e pelos tampões intracelulares, mas também pela ação da enzima DHL, levando ao aumento da concentração de lactato no interior da célula muscular. Por esse motivo, a participação do transporte de prótons para a corrente sanguínea via NHE e cotransporte lactato/H<sup>+</sup> (via MCT) é aumentada nessa intensidade de exercício<sup>10,31</sup>.

De acordo com Juel<sup>8</sup>, durante exercícios de baixa intensidade, a pequena produção de lactato

faz com que a participação dos MCT na manutenção do pH seja baixa, mas com o aumento da intensidade de exercício, a participação desta estrutura pode aumentar em até 5 vezes, enquanto a participação dos trocadores  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  aumenta apenas 2 vezes (Figura 9.11).

Os íons  $\text{H}^+$  que saem em cotransporte com lactato (via MCT) ou em troca com  $\text{Na}^+$  são então tamponados no plasma pelo sistema  $\text{HCO}_3^-$  e pelos tampões extracelulares (proteínas plasmáticas e Hb). Essa reação, catalisada pela enzima anidrase carbônica, produz uma quantidade extra de  $\text{CO}_2$ , conhecida como  *$\text{CO}_2$  não metabólico*, que se soma ao  $\text{CO}_2$  produzido no ciclo de Krebs pela via aeróbica. Esse  $\text{CO}_2$  também se difunde para dentro das hemácias e se transforma em  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , contribuindo para a regeneração do  $\text{HCO}_3^-$  plasmático. Já o  $\text{H}^+$  gerado dentro da hemácia é tamponado pela Hb, considerada o principal tampão do sangue<sup>27</sup>.

Além desses fatores discutidos até aqui neste capítulo, o hematócrito, a condição acidobásica extracelular (pH do plasma, concentração de bicarbonato e PCO) e o fluxo sanguíneo local podem influenciar a taxa de remoção de  $\text{H}^+$  dos tecidos<sup>39</sup>. Isso quer dizer que quanto maior for o fluxo sanguíneo na musculatura ou quanto maior a concentração de  $\text{HCO}_3^-$  disponível, maior quantidade de íons  $\text{H}^+$  será tamponada e conseqüentemente mais facilmente estes íons serão removidos de dentro da célula muscular para a corrente sanguínea, devido principalmente à diferença de concentração entre os dois compartimentos.

Parece ser claro que a capacidade de remoção dos íons  $\text{H}^+$  do meio intracelular é dependente da melhora da capacidade tamponante extracelular, mostrando que ambos os compartimentos trabalham em conjunto e coordenadamente para controlar o pH<sup>40</sup>.

O trabalho coletivo desses mecanismos faz com que seja possível a manutenção da atividade contrátil durante longos períodos de tempo, em intensidades abaixo do limiar anaeróbico, sem que existam alterações no pH intra e extracelular e, conseqüentemente, interrupção da atividade física<sup>41</sup>.

Esse poder de manutenção do pH pelos compartimentos foi visto por Stephens *et al.*<sup>39</sup>, em estudo no qual em cerca de 30 min de exercício contínuo, em uma velocidade de corrida referente ao limiar anaeróbico, não houve queda no pH intracelular do repouso (pH = 7,18) em relação ao final do exercício (pH = 7,11), indicando mínimo acúmulo de  $\text{H}^+$  dentro da musculatura.

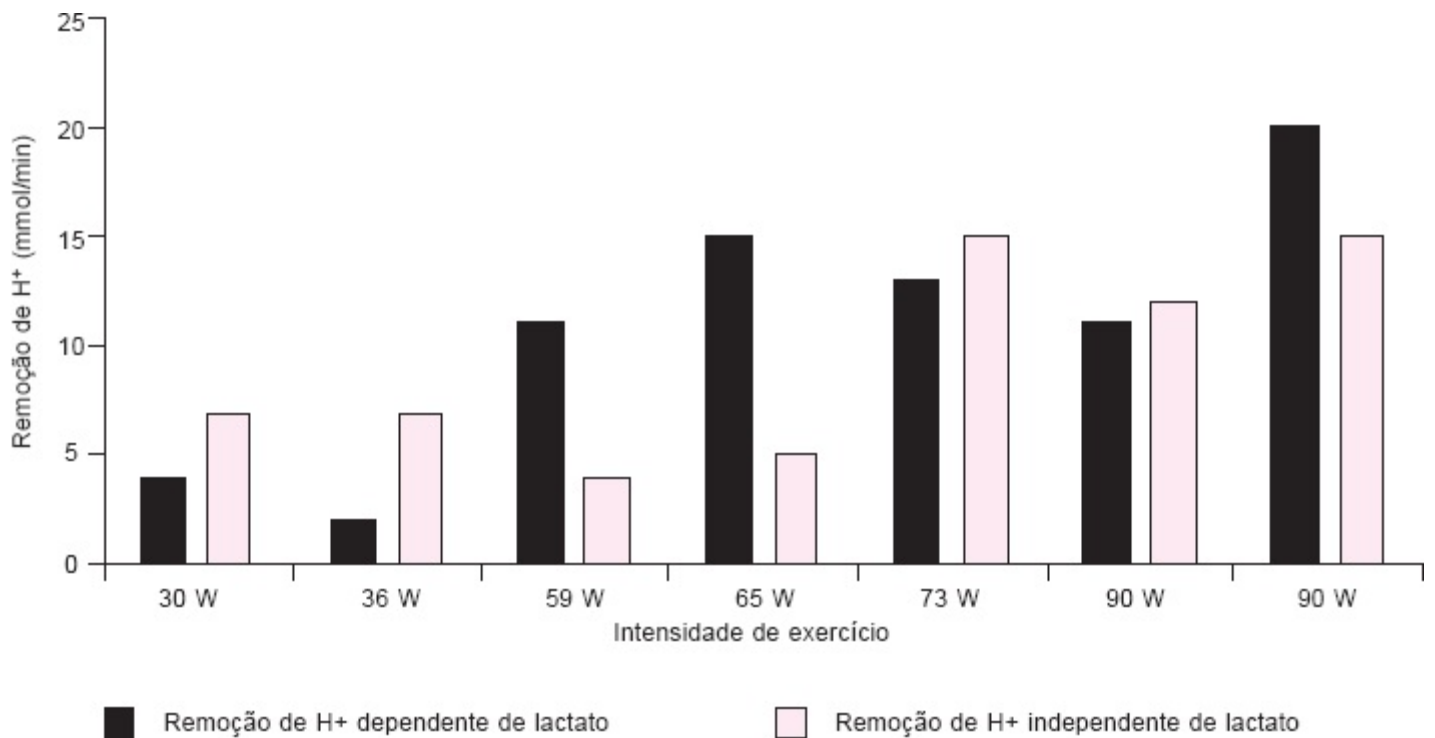
Mas o leitor deve estar se perguntando o que acontece com esse trabalho conjunto em atividades intensas ou vigorosas. É o que veremos logo a seguir.

## ■ Manutenção do pH durante exercício intenso

Contrações intensas do músculo esquelético são associadas a grandes alterações iônicas no espaço intracelular, incluindo o acúmulo de íons  $\text{H}^+$ . Apesar de bastante questionado na literatura por possivelmente ser um dos causadores da fadiga, o acúmulo de íons  $\text{H}^+$  é fortemente relacionado a reduções do desempenho muscular, da atividade enzimática e da regulação iônica durante alguns protocolos de exercício. Dessa forma, tanto os mecanismos intracelulares quanto os extracelulares devem atuar na tentativa de reduzir o acúmulo desse íon<sup>10</sup>.

Da mesma forma que vimos nos exercícios moderados, durante o exercício intenso (acima do limiar anaeróbico) a quantidade de íons  $\text{H}^+$  e lactato que são gerados no interior da célula é maior e a manutenção do pH intracelular é feita em grande parte pela remoção em cotransporte de lactato e  $\text{H}^+$  via MCT. Esse mecanismo é responsável por até 75% do efluxo de prótons durante esse tipo de exercício. Já os mecanismos de transporte independentes de lactato atingem o seu máximo

durante essa intensidade de exercício, mas esta participação não se compara àquela dos MCT<sup>38</sup>.



**Figura 9.11** Liberação de H<sup>+</sup> da célula muscular para a corrente sanguínea durante exercício incremental em cicloergômetro. Observe o aumento da liberação de H<sup>+</sup> via mecanismos dependentes de lactato (via transportadores de monocarboxilato [MCT]) quando ocorre o aumento da intensidade do exercício. Note também que em altas intensidades ambos os mecanismos de liberação de H<sup>+</sup> participam no controle do pH intracelular. As duas colunas referentes a 90 W são representativas de 4 min nessa intensidade, o dobro das anteriores. Adaptada de Juel<sup>14</sup>.

Apesar da grande concentração de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> proporcionar um alto poder tamponante ao fluido extracelular, a alta produção e remoção de H<sup>+</sup> e a incapacidade de tamponamento destes íons no plasma podem levar a valores de pH de até 6,94 durante exercícios de alta intensidade<sup>42</sup>.

Porém, como uma forma de proteção, ligeiras quedas do pH sanguíneo são prontamente detectadas pelos quimiorreceptores periféricos (corpos aórticos e corpos carotídeos) e centrais, gerando como resposta um aumento na ventilação pelos centros respiratórios, mecanismo conhecido como hiperventilação<sup>1</sup>.

Esse mecanismo é de fundamental importância para compensar a acidose metabólica instaurada, porque a hiperventilação leva à diminuição da PCO<sub>2</sub> venosa, restabelecendo as concentrações de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, consequentemente levando ao aumento e/ou manutenção do pH plasmático<sup>43</sup>.

Meyer *et al.*<sup>42</sup> e Péronnet *et al.*<sup>32</sup>, ao realizarem um protocolo incremental em bicicleta ergométrica infundiram aproximadamente 129 mmol de bicarbonato de sódio na intensidade de exercício em que se observava tendência de queda no pH sanguíneo. Em ambos os trabalhos, após a infusão de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, os valores de pH subiram rapidamente para valores próximos do repouso, observando-se um atraso na resposta hiperventilatória.

Esses achados nos confirmam que a queda de pH é um dos possíveis motivadores da



hiperventilação durante o exercício e que esta resposta involuntária é um mecanismo potente de proteção do organismo contra a queda de pH.

Esse evento foi recentemente reforçado por Del Coso *et al.*<sup>43</sup>, que observaram que durante um exercício intervalado de alta intensidade houve queda no pH sanguíneo com a concomitante elevação da ventilação pulmonar (100% de aumento). Segundo esses autores, fatores neurais provenientes do córtex motor e/ou aferências provenientes da musculatura esquelética em atividade para o centro respiratório também podem influenciar de maneira positiva a resposta hiperventilatória durante o exercício.

Diferentemente dos exercícios em intensidade moderada, em que a resposta ventilatória é capaz de manter o equilíbrio acidobásico sanguíneo, em exercícios de alta intensidade o consumo exacerbado das concentrações de bicarbonato sanguíneo e a impotência da resposta hiperventilatória em manter o pH levam a um desequilíbrio do estado acidobásico<sup>44</sup>.

Esse desequilíbrio pode levar a alterações de até 11% na capacidade de tamponamento intracelular e de 25% na concentração de MCT na membrana da célula muscular de maneira aguda. Além disso, esforços de alta intensidade podem levar a uma diminuição do poder tamponante pela diminuição da concentração de fosfato e carnosina intracelulares.

Ainda nesse sentido, o aumento da permeabilidade da membrana após altos níveis de peroxidação lipídica aliada à ocorrência de microtraumas na estrutura muscular durante a atividade intensa pode explicar a diminuição da capacidade tamponante após esforços de alta intensidade<sup>45</sup>.

Um resumo das principais formas de combate à acidose muscular durante exercícios moderados e intensos está apresentado na Figura 9.12.

## ► Adaptações da capacidade de tamponamento ao treinamento físico

Para o nosso bem e para o bem da humanidade, os mecanismos de controle de pH presentes na musculatura e no sangue são capazes de se adaptar em resposta a diversos estímulos, inclusive ao exercício físico. O aumento da capacidade de tamponamento faz com que seja adiado o acúmulo de íons  $H^+$  e, conseqüentemente, a acidose durante a atividade contrátil. A alteração dessa capacidade celular parece ser dependente das demandas metabólicas que são impostas às células musculares<sup>45</sup>.

A capacidade de tolerar grandes quantidades de prótons sem haver queda do pH parece ser maior em atletas de modalidades coletivas, corredores de provas rápidas do atletismo (*i. e.*, 100 m rasos, 200 m rasos etc.) do que em maratonistas ou em sujeitos destreinados. Isso sugere que atletas envolvidos em modalidades com um grande caráter anaeróbico ou com alto percentual de tipos de fibra musculares de contração rápida (tipo II) possam ter uma maior capacidade de tamponamento<sup>45,46</sup>.

Outro mecanismo que vem sendo bastante investigado na ciência é a resposta adaptativa decorrente de aumento da concentração das proteínas responsáveis pelo transporte de  $H^+$ <sup>8</sup>. Já é bem apresentado na literatura científica que o treinamento físico, de alta e baixa intensidade, é capaz de modular a resposta de síntese de MCT. Dentre os mais estudados estão os MCT de tipos 1 e 4<sup>8</sup>. Intracelularmente, as concentrações de fosfato tipicamente não são inalteradas em resposta ao treinamento físico, porém, o aumento na concentração de carnosina com o treinamento tem sido



bastante observado<sup>47</sup>.

De acordo com Parkhouse *et al.*<sup>47</sup>, atletas envolvidos em modalidades de alta intensidade têm maior concentração de carnosina no músculo esquelético do que atletas de modalidades de longa duração e sedentários. Essa diferença possivelmente decorre de fatores como a genética, os tipos de fibra muscular e as alterações induzidas por diferentes metodologias de treinamento.

Suzuki *et al.*<sup>48</sup> demonstraram que o conteúdo de carnosina no músculo vasto lateral de atletas aumentou significativamente após 8 semanas de treinamento de alta intensidade (de 5,17 para 11,01 mmol/kg de músculo). Porém, em uma extensa revisão acerca do tema, Derave *et al.*<sup>46</sup> colocam que a interação entre o treinamento físico e a carnosina merece ainda bastante debate na literatura científica.

O treinamento físico de *endurance*, por sua vez, caracterizado por estímulos de longa duração e baixa intensidade, pode contribuir na adaptação da capacidade tamponante ao aumentar a densidade do MCT 1 de 18 a 90%, dependendo do volume e da intensidade utilizada, enquanto a densidade dos MCT 4 não apresenta a mesma resposta a este tipo de estímulo. Em contrapartida, treinamentos intervalados de alta intensidade são capazes de aumentar a densidade do MCT 1 entre 15 e 76% e a do MCT 4 em cerca de 10 a 30%<sup>49-51</sup>.

Além dos MCT, o treinamento físico é capaz de aumentar a quantidade de transportadores  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  na membrana do músculo esquelético em 15% após 5 a 8 semanas de treinamento<sup>52-54</sup>.

Segundo Edge *et al.*<sup>45</sup>, após 5 semanas de treinamento intenso houve maiores incrementos da capacidade de tamponamento intracelular de atletas, quando comparados a metodologias de treinamento em intensidade moderada. Dessa forma, parece evidente que treinamentos intensos, acima do limiar anaeróbico, que levam à produção substancial de íons  $\text{H}^+$  e, conseqüentemente, maiores quedas de pH parecem ser mais eficientes para a adaptação da capacidade tamponante.

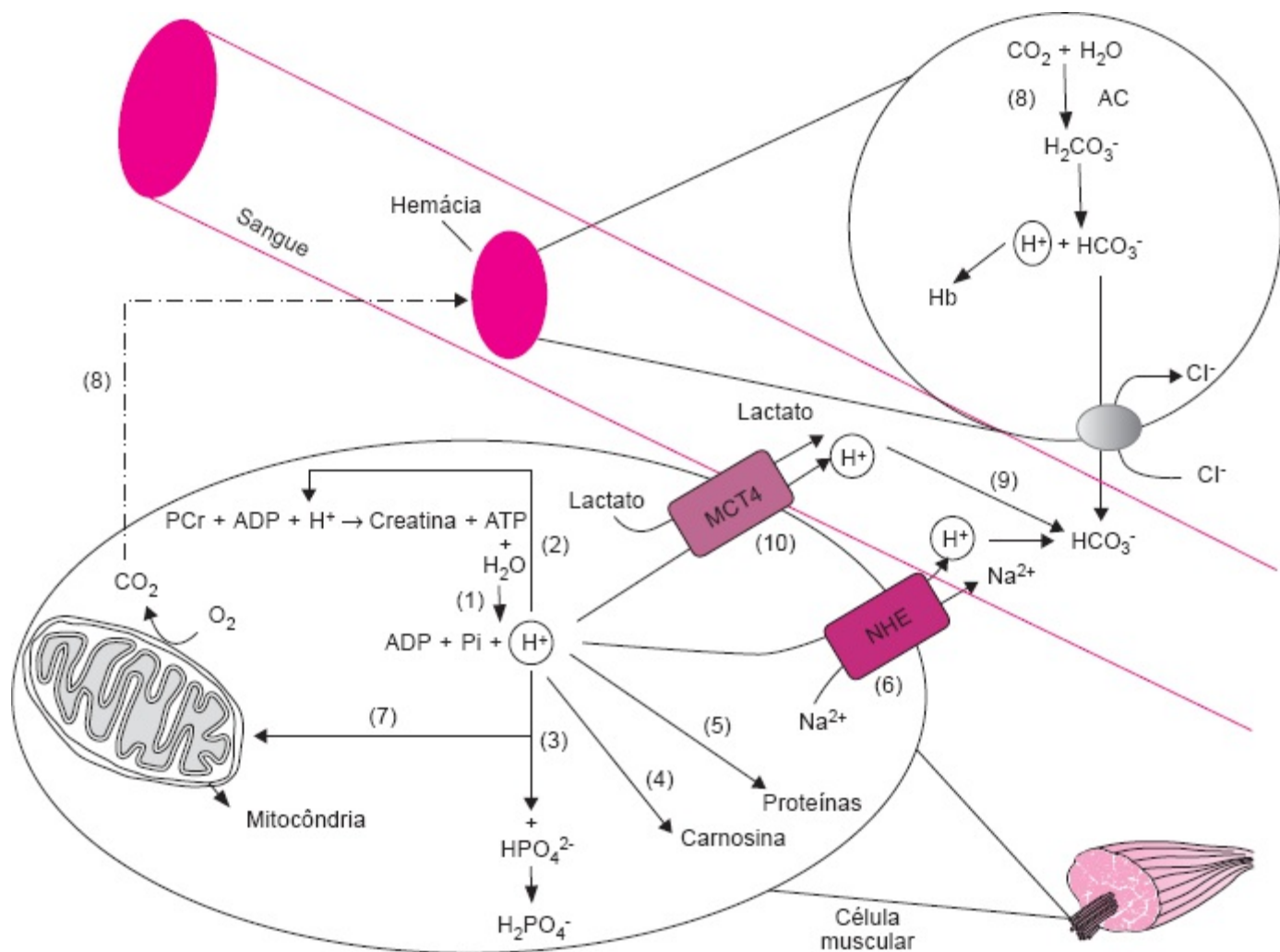
A metodologia de treinamento físico, quando executada em repetições consecutivas com breves tempos de recuperação (p. ex., treinamento intervalado) faz com que haja maior tendência de queda do pH. Logo, essa metodologia de treinamento impõe uma sobrecarga cumulativa de estresse ao sistema-tampão. Já em treinamentos em intensidades moderadas e contínuas são observados acúmulos mínimos de íons  $\text{H}^+$  no interior da musculatura<sup>45</sup>.

O treinamento físico também pode modular a quantidade de estruturas presentes na corrente sanguínea responsáveis pela manutenção do estado acidobásico. Uma delas é o aumento do número de eritrócitos presentes na corrente sanguínea em decorrência do treinamento de *endurance*, aumentando o transporte de íons  $\text{H}^+$  para o interior das hemácias<sup>55</sup>. Além disso, o aumento da atividade da enzima anidrase carbônica e o aumento na concentração das proteínas transportadoras (p. ex., MCT) presentes na membrana dos eritrócitos podem auxiliar na manutenção do estado acidobásico sanguíneo<sup>8,54</sup>.

O aumento da capilarização também é foco de discussão no tocante à manutenção do estado acidobásico em resposta ao treinamento físico de *endurance*. O aumento do fluxo sanguíneo muscular local resulta no aumento do calibre e da dimensão das paredes dos vasos, devido ao remodelamento de células endoteliais lisas e fibroblastos (arteriogênese). O surgimento de novos capilares sanguíneos também contribui para o aumento do fluxo sanguíneo (angiogênese capilar)<sup>56</sup>.

De acordo com Jensen<sup>56</sup>, o aumento do número de capilares por fibra muscular pode chegar a 41%, aumentando o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, ocasionando uma melhor remoção de lactato e íons  $\text{H}^+$  de dentro da célula muscular. Esse mecanismo pode então auxiliar na manutenção do pH intracelular durante o exercício por diminuir o gradiente de concentração de íons  $\text{H}^+$  entre

os compartimentos intra e extracelulares.



**Figura 9.12** Esquema dos principais sistemas de controle do pH intracelular e sanguíneo. O principal local de produção de  $H^+$  dentro da célula muscular se dá pela própria hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) pela miosina durante a contração muscular (1). O sistema de tamponamento dos íons  $H^+$  durante a transição do repouso para o exercício é através da reação de utilização dos estoques de fosfocreatina (PCr) através da enzima creatinocinase (2). Além disso, os tampões não bicarbonatos como o fosfato (3), a carnosina (4) e as proteínas (5) presentes dentro da musculatura também vão auxiliar na manutenção do pH durante o exercício. Devido à sua grande participação no controle do pH no repouso, o trocador sódio-próton (NHE) também é apresentado (6). Em condições de aerobiose, exercícios predominantemente aeróbios, a mitocôndria exerce um papel fundamental na manutenção do estado ácido-base (7). Além disso, o transporte de  $CO_2$  (8) para a corrente sanguínea e posteriormente para dentro da hemácia coloca em funcionamento um dos principais tampões sanguíneos, a hemoglobina Hb. Esse processo também gera concentrações altíssimas de  $HCO_3^-$ , importante tampão extracelular (9). Já em intensidades maiores de exercício, a participação dos transportadores de monocarboxilatos (MCT) favorecerá de maneira importante a manutenção do pH interno (10). AC = anidrase carbônica; ADP = difosfato de adenosina; Pi = fosfato inorgânico.

O Quadro 9.3 mostra, em resumo, as adaptações promovidas pelo treinamento de *endurance* e de alta intensidade sobre a capacidade de tamponamento.

Metodologia	Adaptações
Endurance	↑ expressão MCT1 e MCT4; ↑ transporte de H <sup>+</sup> para hemácia ↑ capilarização
Alta intensidade	↑ conteúdo de carnosina intracelular ↑ MCT1 e MCT4 ↑ trocador Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup>

MCT = transportadores de monocarboxilato.

## ► Suplementação e manutenção do estado acidobásico

Entre os assuntos mais discutidos com relação à suplementação e manutenção do estado acidobásico, os mais debatidos na literatura são: o íon bicarbonato e a β-alanina.

O bicarbonato de sódio vem sendo amplamente utilizado como recurso ergogênico na tentativa de aumentar o desempenho em modalidades intermitentes de alta intensidade e de curta duração<sup>59–61</sup>. Já a suplementação de β-alanina tem sido utilizada devido à sua capacidade de aumentar as concentrações intracelulares de carnosina, um importante tampão intracelular.

A suplementação de bicarbonato de sódio (300 mg/kg de peso) mostrou-se eficiente no aumento do desempenho em diversas modalidades de alta intensidade, dentre elas: 1.500 m de corrida<sup>62</sup>, esforços repetitivos e eventos de até 60 min em bicicleta<sup>62–66</sup>, judô<sup>16</sup>, 200 m em estilo livre na natação<sup>25</sup> e boxe<sup>66</sup>.

A hipótese utilizada para justificar a eficácia da suplementação de bicarbonato de sódio vem do propósito de reverter a inibição do efluxo de íons H<sup>+</sup> ocorrida em decorrência da acidose extracelular. O aumento da concentração de bicarbonato no espaço extracelular ajudaria na construção de um gradiente eletroquímico favorável, de forma a facilitar a remoção dos prótons produzidos dentro da célula para a corrente sanguínea<sup>8</sup>. Além da suplementação em modelos de exercício físico agudo, a suplementação de bicarbonato de sódio em modelos de patologias clínicas crônicas parece promover um efeito protetor contra acidose em pacientes<sup>66</sup>. No entanto, ainda faltam estudos mais conclusivos a respeito dos reais efeitos da suplementação crônica de bicarbonato no desempenho físico em geral.

Além da suplementação de bicarbonato de sódio, a literatura também apresenta a suplementação de β-alanina como um importante fator de controle do estado acidobásico. Esse interesse aumentou após um trabalho publicado por Harris *et al.*<sup>18</sup>, demonstrando, em humanos, que a ingestão de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de β-alanina foi suficiente para

aumentar o conteúdo intracelular de carnosina.

Segundo Harris *et al.*<sup>18</sup>, doses diárias de 4 a 6 g de  $\beta$ -alanina podem elevar, em até 60% em 4 semanas e até 80% em 10 semanas, o conteúdo de carnosina em fibras musculares dos tipos I e II em humanos. Além disso, a suplementação desse dipeptídeo parece ser mais eficiente para modalidades intermitentes e com alta participação do metabolismo anaeróbico no fornecimento de energia, como corridas de 400 m e exercícios envolvendo ações isométricas, todos com o propósito de reduzir a fadiga. O aumento do desempenho observado nessas condições pode estar relacionado ao aumento do conteúdo de carnosina intracelular, retardando as alterações no estado acidobásico e, conseqüentemente, o aparecimento da fadiga<sup>47</sup>.

Apesar das pesquisas realizadas até o momento, ainda é discutível o real papel ergogênico da suplementação de  $\beta$ -alanina e bicarbonato de sódio, nas mais diversas modalidades esportivas e modelos de exercício físico, sendo necessárias maiores evidências experimentais.

Sem dúvida alguma, o controle intra e extracelular do pH durante a atividade física, seja esta de qualquer natureza (*endurance*, alta intensidade, treinamento de força muscular), faz-se fundamental, especialmente para a manutenção do poder contrátil do tecido do músculo esquelético, uma vez que o controle do nível de acidose celular pode postergar a fadiga inerente à atividade física<sup>23</sup>.

## ► Referências bibliográficas

1. Guyton AC, Hall JE. Regulação do equilíbrio acidobásico; micção; doença renal. In: Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006.
2. Lehninger AL, Nelson DL. Lehninger princípios de bioquímica. São Paulo: Sarvier; 2006.
3. Berne RM, Levy MN. Fisiologia. 6. ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
4. Lippi G, Banfi G, Favaloro EJ et al. Updates on improvement of human athletic performance: focus on world records in athletics. Br Med Bull. 2008;87:7-15.
5. Silverthorn DU. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 5. ed. Barueri: Manole; 2006.
6. Furoni RM, Pinto Neto SM, Giorgi RB et al. Distúrbios do equilíbrio acidobásico/Acid-base disorders. Rev Fac Ciênc Méd. 2010;12(1):5-12.
7. Évora PRB, Reis CL, Ferez MA et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico – uma revisão prática. Med. 1999;32:451-69.
8. Juel C. Skeletal muscle  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange in rats: pH dependency and the effect of training. Acta Physiol Scand. Oct, 1998;164(2):135-40.
9. Adroque HE, Adroque HJ. Acid-base physiology. Respir Care. Apr, 2001;46(4):328-41.
10. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D et al. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. Sep, 2004;287(3):R502-16.
11. Favero TG, Zable AC. Lactate inhibits  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{Ca}^{2+}$ -channel activity from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. J Appl Physiol. Feb, 1997;82(2):447-52.
12. Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. Physiol Rev. Jan, 1994;74(1):49-94.
13. Powers SK, Howley ET. Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. 6. ed. Campinas: Manole; 2000 (p. 286-7).
14. Juel C, Honig A, Pilgaard H. Muscle lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles: dependence on fibre type and age. Acta Physiol Scand. Dec, 1991;143(4):361-5.
15. Artioli GG, Gualano B, Lancha Junior AH. Suplementação de beta-alanina: uma nova estratégia nutricional para melhorar o desempenho esportivo, Rer Mack Ed Fís Esp. 2009;8(1):41-56.

16. Berg J, Tymoczko JL et al. Bioquímica. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2004.
17. Abe H. Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. *Bioch (Mosc)*. Jul, 2000;65(7):757-65.
18. Harris RC, Tallon MJ, Dunett M et al. The absorption of orally supplied beta-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino Acids*. May, 2006;30(3):279-89.
19. Mendes NMC. Efeito ergogénico da suplementação de bicarbonato de sódio em atletas de alto rendimento. Porto, 2009. 44p. Monografia (Graduação) Faculdade de Desporto da Universidade do Porto; 2009.
20. Cairns SP. Lactic acid and exercise performance: culprit or friend? *Sports Med*. 2006;36(4):279-91.
21. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports Med*. 2009;39(5):389-422.
22. Mainwood GW, Worsley-Brown P. The effects of extracellular pH and buffer concentration on the efflux of lactate from frog sartorius muscle. *J Physiol*. Aug, 1975;250(1):1-22.
23. Forbes SC, Raymer GH, Kowalchuk JM et al. NaHCO<sub>3</sub>-induced alkalosis reduces the phosphocreatine slow component during heavy-intensity forearm exercise. *J Appl Physiol*. Nov, 2005;99(5):1668-75.
24. Lindh AM, Peyrebrune MC, Igham SA et al. Sodium bicarbonate improves swimming performance. *Int J Sports Med*. Jun, 2008;29(6):519-23.
25. Yunoki T, Matsuura R, Arimitsu T et al. Effects of sodium bicarbonate ingestion on hyperventilation and recovery of blood pH after a short-term intense exercise. *Physiol Res*. 2009;58(4):537-43.
26. Cerretelli P, Samaja M. Acid-base balance at exercise in normoxia and in chronic hypoxia. Revisiting the "lactate paradox". *Eur J App Phy*. 2003;90(5):431-48.
27. Kemp GJ, Taylor DJ, Styles P et al. The production, buffering and efflux of protons in human skeletal muscle during exercise and recovery. *NMR Biomed*. Jan-Feb, 1993;6(1):73-83.
28. Newcomer BR, Boska MD, Hetherington HP et al. Non-P(i) buffer capacity and initial phosphocreatine breakdown and resynthesis kinetics of human gastrocnemius/soleus muscle groups using 0.5 s time-resolved (31)P MRS at 4.1 T. *NMR Biomed*. Dec, 1999;12(8):545-51.
29. Grassi B. Skeletal muscle VO<sub>2</sub> on-kinetics: set by O<sub>2</sub> delivery or by O<sub>2</sub> utilization? New insights into an old issue. *Med Sci Sports Exerc*. Jan, 2000;32(1):108-16.
30. Lourenço TF, Tessutti LS, Martins LEB et al. Interpretação metabólica dos parâmetros ventilatórios obtidos durante um teste de esforço máximo e sua aplicabilidade no esporte. *Rev Bras Cineantr Des Hum*. 2007;9(3).
31. Roussel M, Mattei JP, Le Fur Y et al. Metabolic determinants of the onset of acidosis in exercising human muscle: a 31P-MRS study. *J Appl Physiol*. Mar, 2003;94(3):1145-52.
32. Péronnet F, Aguilaniu B. Lactic acid buffering, nonmetabolic CO<sub>2</sub> and exercise hyperventilation: A critical reappraisal. *Respir Phys Neur*. 2006;150(1):4-18.
33. Artioli GG, Gualano B, Coelho DF et al. Does sodium-bicarbonate ingestion improve simulated judo performance? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. Apr, 2007;17(2):206-17.
34. Casey JR, Grinstein S, Orlowski J et al. Sensors and regulators of intracellular pH. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Jan, 2010;11(1):50-61.
35. Hultman E, Sahlin K. Acid-base balance during exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 1980;8:41-128.
36. Geers C, Gros G. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Phy Rev*. 2000;80(2):681-715.
37. Messonnier L, Kristensen M, Juel C et al. Importance of pH regulation and lactate/H<sup>+</sup> transport capacity for work production during supramaximal exercise in humans. *J Appl Physiol*. May, 2007;102(5):1936-44.
38. Heisler N. Buffering and H<sup>+</sup> ion dynamics in muscle tissues. *Respir Physiol Neurobiol*. Dec, 2004;144(2-3):161-72.
39. Stephens TJ, McKenna MJ, Canny BJ et al. Effect of sodium bicarbonate on muscle metabolism during intense endurance cycling. *Med Sci Sports Exerc*. Apr, 2002;34(4):614-21.

40. Peinado PJ, Di Salvo V, Pigozzi F et al. Steady-state acid-base response at exercise levels close to maximum lactate steady state. *Clin J Sport Med*. May, 2006;16(3):244-6.
41. Meyer T, Lucia A, Earnest CP et al. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters-theory and application. *Int J Sports Med*. 2005;26(1):S38-48.
42. Meyer T, Faude O, Charha GJ et al. Is lactic acidosis a cause of exercise induced hyperventilation at the respiratory compensation point? *Br J Sports Med*. Oct, 2004;38(5):622-5.
43. Del Coso J, Hamouti N, Aguado-Jimenez R et al. Respiratory compensation and blood pH regulation during variable intensity exercise in trained *versus* untrained subjects. *Eur J Appl Physiol*. Sep, 2009;107(1):83-93.
44. Edge J, Hill-Haas S, Goodman C et al. Effects of resistance training on H<sup>+</sup> regulation, buffer capacity, and repeated sprints. *Med Sci Sports Exerc*. Nov, 2006;38(11):2004-11.
45. Edge J, Bishop D, Goodman C. Effects of high- and moderate-intensity training on metabolism and repeated sprints. *Med Sci Sports Exerc*. Nov, 2005;37(11):1975-82.
46. Derave W, Everaert I, Beeckman S et al. Muscle carnosine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports Med*. Mar, 2010;40(3):247-63.
47. Parkhouse WS, McKenzie DC, Hochachka PW et al. Buffering capacity of deproteinized human vastus lateralis muscle. *J Appl Physiol*. Jan, 1985;58(1):14-7.
48. Suzuki Y, Nakao T, Marmura H et al. Carnosine and anserine ingestion enhances contribution of nonbicarbonate buffering. *Med Sci Sports Exerc*. Feb, 2006;38(2):334-8.
49. Bonen A, McCullagh KJ, Putman E et al. Short-term training increases human muscle MCT1 and femoral venous lactate in relation to muscle lactate. *Am J Physiol*. Jan, 1998;274(1):E102-7.
50. Dubouchaud H, Butterfield GE, Wolfell EE et al. Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Apr, 2000;278(4):E571-9.
51. Pilegaard H, Domino K, Noland T et al. Effect of high-intensity exercise training on lactate/H<sup>+</sup> transport capacity in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. Feb, 1999;276(2):E255-61.
52. Pilegaard H, Terzis G, Halestrap A et al. Distribution of the lactate/H<sup>+</sup> transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. May, 1999;276(5, pt 1):E843-8.
53. Juel C, Lundby C, Sander M et al. Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis: adaptations to chronic hypoxia. *J Physiol*. Apr 15, 2003;548(2):639-48.
54. Calbet JA, Lundby C et al. Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respir Physiol Neurobiol*. Apr 28, 2006;151(2-3):132-40.
55. Bloor CM. Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*. 2005;8(3):263-71.
56. Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transport. *Acta Physiol Scand*. Nov, 2004;182(3):215-27.
57. Bonen A. The expression of lactate transporters (MCT1 and MCT4) in heart and muscle. *Eur J Appl Physiol*. Nov, 2001;86(1):6-11.
58. Edge J, Bishop D, Goodman C. The effects of training intensity on muscle buffer capacity in females. *European Journal of Applied Physiology*. 2006;96(1):97-105.
59. Price MJ, Singh M. Time course of blood bicarbonate and pH three hours after sodium bicarbonate ingestion. *Int J Sports Physiol Perform*. Jun, 2008;3(2):240-2.
60. Bird SR, Wiles J, Robbins J et al. The effect of sodium bicarbonate ingestion on 1500-m racing time. *J Sports Sci*. Oct, 1995;13(5):399-403.
61. Price MJ, Simons C. The effect of sodium bicarbonate ingestion on high-intensity intermittent running and subsequent performance. *J Strength Cond Res*. Jul, 2010;24(7):1834-42.
62. McNaughton L, Dalton B, Palmer G et al. Sodium bicarbonate can be used as an ergogenic aid in high-



- intensity, competitive cycle ergometry of 1 h duration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. Jun, 1999;80(1):64-9.
63. Price M, Moss P, Rance S et al. Effects of sodium bicarbonate ingestion on prolonged intermittent exercise. *Med Sci Sports Exerc*. Aug, 2003;35(8):1303-8.
64. Bishop D, Edge J et al. Induced metabolic alkalosis affects muscle metabolism and repeated-sprint ability. *Med Sci Sports Exerc*. May, 2004;36(5):807-13.
65. Edge J, Bishop D, Goodman C. Effects of chronic NaHCO<sub>3</sub> ingestion during interval training on changes to muscle buffer capacity, metabolism, and short-term endurance performance. *J Appl Physiol*. Sep, 2006;101(3):918-25.
66. Siegler JC, Hirscher K. Sodium bicarbonate ingestion and boxing performance. *J Strength Cond Res*. Jan, 2010;24(1):103-8.



# Carboidratos

Marcelo Macedo Rogero



## ► Introdução

Desde o século passado, tem sido reconhecida a relevância dos carboidratos como fonte de energia durante o exercício físico. Estudos baseados na avaliação da taxa de troca respiratória durante o exercício prolongado enfatizam o papel essencial da disponibilidade e utilização desse nutriente para o desempenho esportivo, uma vez que tanto o glicogênio muscular quanto a glicose sanguínea representam substratos fundamentais para a ressíntese de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) na fibra muscular durante o exercício<sup>1-3</sup>.

Cabe destacar que a importância dos carboidratos na dieta se torna mais crítica na proporção em que a intensidade do exercício físico aumenta. A utilização de carboidratos pela célula muscular possibilita a realização de exercícios em intensidades que superam 50 a 60% do consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  máx). No exercício de alta intensidade, a maioria da demanda energética é suprida pela energia disponibilizada pela degradação dos carboidratos, enquanto a importância da disponibilidade de carboidratos, durante o exercício de intensidade moderada e duração prolongada, é enfatizada por estar a ocorrência da fadiga física associada à depleção da concentração de glicogênio muscular e/ou à hipoglicemia. A diminuição dos estoques endógenos de carboidratos durante o exercício resulta em redução da concentração de piruvato, que atua

tanto como substrato para a formação de acetilcoenzima A (acetil-CoA) quanto em reações de fornecimento de intermediários do ciclo de Krebs (anaplerose), as quais são necessárias para a oxidação de ácidos graxos<sup>4</sup>.

Carboidratos são, portanto, componentes extremamente relevantes da dieta de atletas, e várias estratégias nutricionais têm sido elaboradas nos últimos 30 anos com o intuito de otimizar a disponibilidade de carboidratos e, conseqüentemente, a *performance* do atleta. Geralmente, esses objetivos podem ser obtidos pela ingestão de carboidratos antes do exercício, o que visa repor os estoques de glicogênio muscular e hepático; e pela ingestão de carboidratos durante o exercício para manter a glicemia e, conseqüentemente, as elevadas taxas de oxidação de glicose oriunda do plasma.

## ► Características dos carboidratos

Os carboidratos representam a mais relevante fonte de energia alimentar no planeta. Em função do local, da cultura ou da condição econômica da população em questão, os carboidratos compreendem de 40 a 80% do total da energia ingerida a partir dos alimentos. Além de fornecerem energia para o metabolismo oxidativo, os alimentos que contêm esse nutriente são veículos de micronutrientes relevantes e de fitoquímicos. Os carboidratos atuam na manutenção da homeostase glicêmica do organismo, colaboram para a integridade e funcionalidade da mucosa gastrintestinal, possibilitam o acúmulo de glicogênio em células animais e formam componentes de membranas – glicolipídios e glicoproteínas<sup>1,5</sup>.

Carboidratos são moléculas formadas por carbono, hidrogênio e oxigênio, os quais apresentam originalmente a fórmula geral  $C_n(H_2O)_n$ . Entretanto, somente monossacarídios, o tipo mais simples de carboidrato, encaixam-se exatamente nessa fórmula, uma vez que os outros tipos de carboidratos – dissacarídios, oligossacarídios e polissacarídios – são baseados nas unidades de monossacarídios e apresentam uma pequena diferença nas suas fórmulas gerais. Os oligossacarídios são formados quando poucos monossacarídios estão ligados; os polissacarídios são formados quando muitos monossacarídios estão ligados. A reação que agrega unidades de monossacarídios a uma molécula nascente de carboidrato envolve a perda de uma molécula de água para cada nova ligação formada, justificando a diferença na fórmula geral<sup>6-8</sup>.

Os carboidratos podem ser classificados de acordo com o seu grau de polimerização e podem ser divididos inicialmente em três principais grupos (Quadro 10.1 e Figuras 10.1 e 10.2 A e B), denominados<sup>1,9,10</sup>:

- Açúcares (monossacarídios e dissacarídios): monossacarídios são a unidade básica de um carboidrato, sendo a glicose, a frutose e a galactose os três monossacarídios presentes na dieta. A glicose é o único carboidrato que pode ser oxidado no músculo, enquanto a frutose e a galactose devem ser previamente convertidas em glicose no fígado antes que possam ser oxidadas. A conversão da frutose e da galactose em glicose no tecido hepático ocorre em taxas relativamente lentas. Os dissacarídios representam uma combinação de dois monossacarídios. Os dissacarídios mais relevantes são a sacarose (glicose + frutose), a lactose (glicose + galactose) e a maltose (glicose + glicose), sendo a sacarose o mais abundante dissacarídio ingerido na dieta
- Oligossacarídios: são compostos que apresentam de três a nove monossacarídios unidos e

podem ser encontrados em diversos alimentos de origem vegetal

Monossacarídeos com 6 carbonos

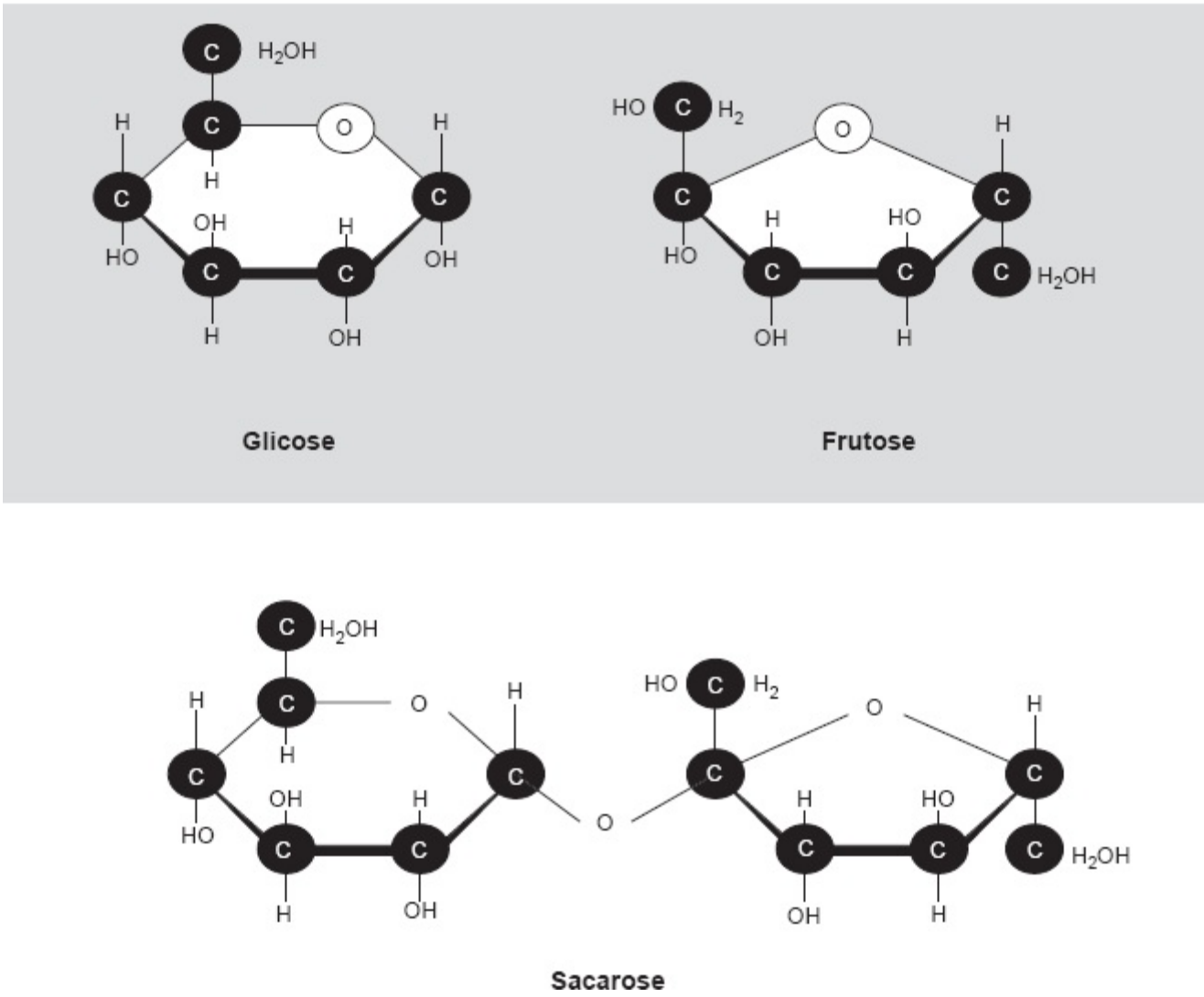


Figura 10.1 Estruturas da glicose, da frutose e da sacarose<sup>11</sup>.

QUADRO 10.1

Principais carboidratos presentes na dieta.

Classes (GP)	Subgrupos	Componentes
Açúcares(1 – 2)	Monossacarídeos	Glicose, frutose, galactose
	Dissacarídeos	Sacarose, lactose, maltose, tetralose
	Polióis	Sorbitol, manitol
Oligossacarídeos (3 – 9)	Malto-oligossacarídeos	Maltodextrinas

Oligossacarídios (3 – 9)		
	Outros oligossacarídios	Rafinose, estaquiase, fruto-oligossacarídios
Polissacarídios (> 9)	Amido	Amilose, amilopectina amido resistente
	Polissacarídios não amido	Celulose, hemicelulose, pectinas, hidrocoloides

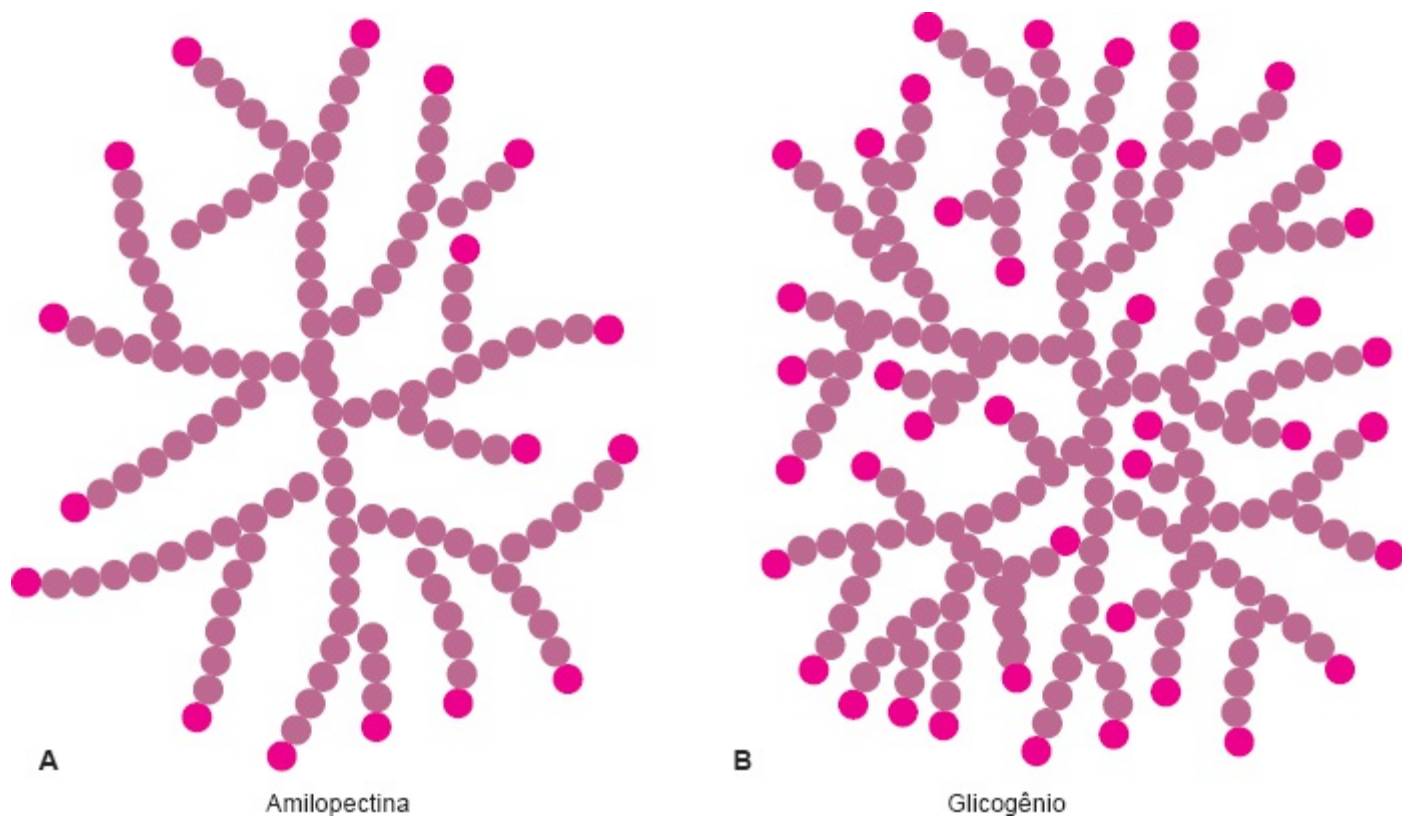
**Adaptado de FAO/WHO<sup>1</sup>.**

- Polissacarídios: contêm 10 ou mais monossacarídios combinados em uma única molécula. Amido, glicogênio e fibras alimentares, os quais apresentam milhares de moléculas de monossacarídios em sua estrutura, são as formas predominantes de polissacarídios.

Os carboidratos da dieta, por convenção, apresentam o valor energético de 4 kcal/g. Alguns carboidratos são parcialmente digeridos no intestino delgado e são fermentados no intestino grosso a ácidos graxos de cadeia curta. Dentre esses carboidratos incluem-se oligossacarídios não digeríveis, amido resistente e polissacarídios não amido. O processo de fermentação é metabolicamente menos eficiente do que a absorção no intestino delgado e esses carboidratos, consequentemente, fornecem menos energia ao organismo<sup>1,7</sup>.

Em relação aos carboidratos, deve-se ressaltar o papel das fibras alimentares, que são compostas principalmente de carboidratos complexos, podem conter alguns componentes proteicos e são moderada a completamente insolúveis. As fibras alimentares estimulam o movimento peristáltico e, portanto, auxiliam o transporte do alimento digerido através do intestino. Substâncias potencialmente tóxicas presentes nos alimentos e na bile ligam-se às fibras alimentares e são eliminadas do organismo, o que evita que estas substâncias causem danos à mucosa intestinal ou que sejam absorvidas. Evidências científicas demonstram que uma dieta rica em fibras alimentares reduz a incidência de câncer de cólon e outros, precisamente porque as fibras se ligam a possíveis substâncias carcinogênicas. Contudo, esse fato pode estar relacionado com a tendência da associação de dieta rica em fibras alimentares com baixo consumo de calorias e gorduras. Assim, qualquer efeito sobre doenças cardiovasculares ou câncer pode ser resultado desse tipo de associação. Uma dieta rica em fibras alimentares promove diminuição da concentração plasmática de colesterol, uma vez que as fibras se ligam ao colesterol no trato gastrointestinal, diminuindo a sua absorção pelo organismo<sup>6,7,10</sup>.

Fibras alimentares apresentam-se em duas formas: solúveis e insolúveis (Quadro 10.2). A fibra insolúvel mais comum é a celulose, encontrada em alimentos como alface, cenoura, brotos de feijão, aipo, arroz integral, pão integral e casca de frutas. As fibras solúveis incluem a amilopectina e outras pectinas e amidos complexos. Há uma alta proporção desse tipo de fibra em alimentos crus e levemente processados. Fontes de fibras solúveis são o farelo de aveia, a cevada, as frutas frescas (com casca), o feijão, o repolho-de-bruxelas, a abobrinha<sup>10</sup>.



**Figura 10.2** Exemplos de polissacarídios. A estrutura ramificada das moléculas de amilopectina **(A)** e glicogênio **(B)** facilita a ação enzimática<sup>9</sup>.

**QUADRO 10.2**
**Fontes alimentares e efeitos fisiológicos das fibras alimentares.**

Fibras alimentares	Fontes alimentares	Efeitos fisiológicos
<i>Fibras insolúveis</i>		
Celulose Hemiceluloses Lignina	Farinha de trigo, feijões, ervilha, maçã, farelo, cereais, vegetais folhosos	Não são normalmente fermentadas; aceleram o trânsito intestinal; aumentam o volume e a maciez das fezes
<i>Fibras solúveis</i>		
Pectina Gomas Algumas hemiceluloses Polifenóis solúveis Mucilagens	Maçã, casca de frutas cítricas, morango, aveia, cevada, centeio, leguminosas secas, <i>Psyllium</i> , alho, cebola banana, alcachofra	Retardam o esvaziamento gástrico e diminuem a taxa de absorção de carboidratos; ligam-se aos ácidos biliares retardando ou reduzindo a absorção de lipídios; aumentam o volume e a maciez das fezes; são fermentados no cólon e produzem ácidos graxos de cadeia curta; promovem a proliferação de bifidobactérias



## ► Digestão de carboidratos

Mais da metade de todo o carbono orgânico do planeta Terra está armazenado em dois tipos de moléculas de carboidratos – amido e celulose. Ambos são polímeros de um monômero de açúcar, a glicose. A única diferença entre esses polímeros é a maneira como as unidades de glicose estão organizadas, uma vez que o amido apresenta ligações dos tipos  $\alpha$ -1,4 e  $\alpha$ -1,6 e a celulose, do tipo  $\beta$ -1,6<sup>11</sup>.

A glicose é produzida pelas plantas verdes e armazenada na forma de amido, como reserva energética. Os animais (incluindo o ser humano) têm uma enzima que reconhece a conformação helicoidal do amido e pode quebrá-lo em suas unidades de glicose. Por outro lado, a celulose, o principal componente da parede celular de plantas, não pode ser digerida pelo ser humano devido à ausência da enzima celulase. Além disso, cerca de 80% da celulose são digeridos pelas bactérias do intestino grosso<sup>5,6</sup>.

Os carboidratos da dieta são de três fontes principais: sacarose (açúcar da cana-de-açúcar), dissacarídeo constituído de glicose e frutose; lactose (açúcar do leite), dissacarídeo constituído de glicose e galactose; e polissacarídeos, constituídos de unidades de glicose (p. ex., o amido), de origem vegetal, encontrados particularmente nos cereais e tubérculos. Fazem parte da dieta, ainda, outros polissacarídeos de origem vegetal (celulose, hemicelulose e pectinas) que não são digeridos pelas enzimas do trato digestório humano<sup>7,12,13</sup>.

O amido é constituído de duas frações: amilose, de cadeia linear, com apenas ligações  $\alpha$ -1,4; e amilopectina, com cadeia ramificada, contendo ligações  $\alpha$ -1,4 e ramificações com ligações  $\alpha$ -1,6. A amilose representa 20% das moléculas do amido, com de 25 a 2.000 unidades de glicose. A amilopectina constitui de 80 a 90% da molécula de amido, tendo 6.000 ou mais unidades de glicose<sup>12,14</sup>.

A digestão dos carboidratos da dieta inicia-se na boca, por meio da ação da enzima  $\alpha$ -amilase salivar, que principia a degradação do amido. Essa enzima apresenta pH ótimo de 6,9 para a sua atividade e o íon cloro age como cofator da reação hidrolítica. Devido à curta permanência do alimento na boca, a digestão oral dos carboidratos é muito restrita, ocorrendo apenas a hidrólise de 3 a 5% do amido ingerido, o que resulta em oligossacarídeos e glicose. A ação digestória da enzima  $\alpha$ -amilase salivar sobre os carboidratos pode ser percebida na mastigação de pão, pelo surgimento de gosto adocicado, resultado da liberação de moléculas de maltose a partir do amido<sup>12</sup>.

A enzima  $\alpha$ -amilase salivar continua a exercer sua ação no estômago, no interior do bolo alimentar ainda não submetido à acidez da secreção gástrica, transformando de 30 a 40% do amido em maltose e isomaltose. A ação da  $\alpha$ -amilase salivar pode perdurar por cerca de 1 h, após o que o bolo alimentar, misturado completamente à secreção gástrica, diminui o pH abaixo de 4, causando o bloqueio da atividade da enzima  $\alpha$ -amilase salivar<sup>15</sup>.

No duodeno, os carboidratos sofrem a ação da enzima  $\alpha$ -amilase pancreática, o que origina moléculas de maltose e isomaltose antes de alcançar o jejuno. No duodeno, é também encontrada a

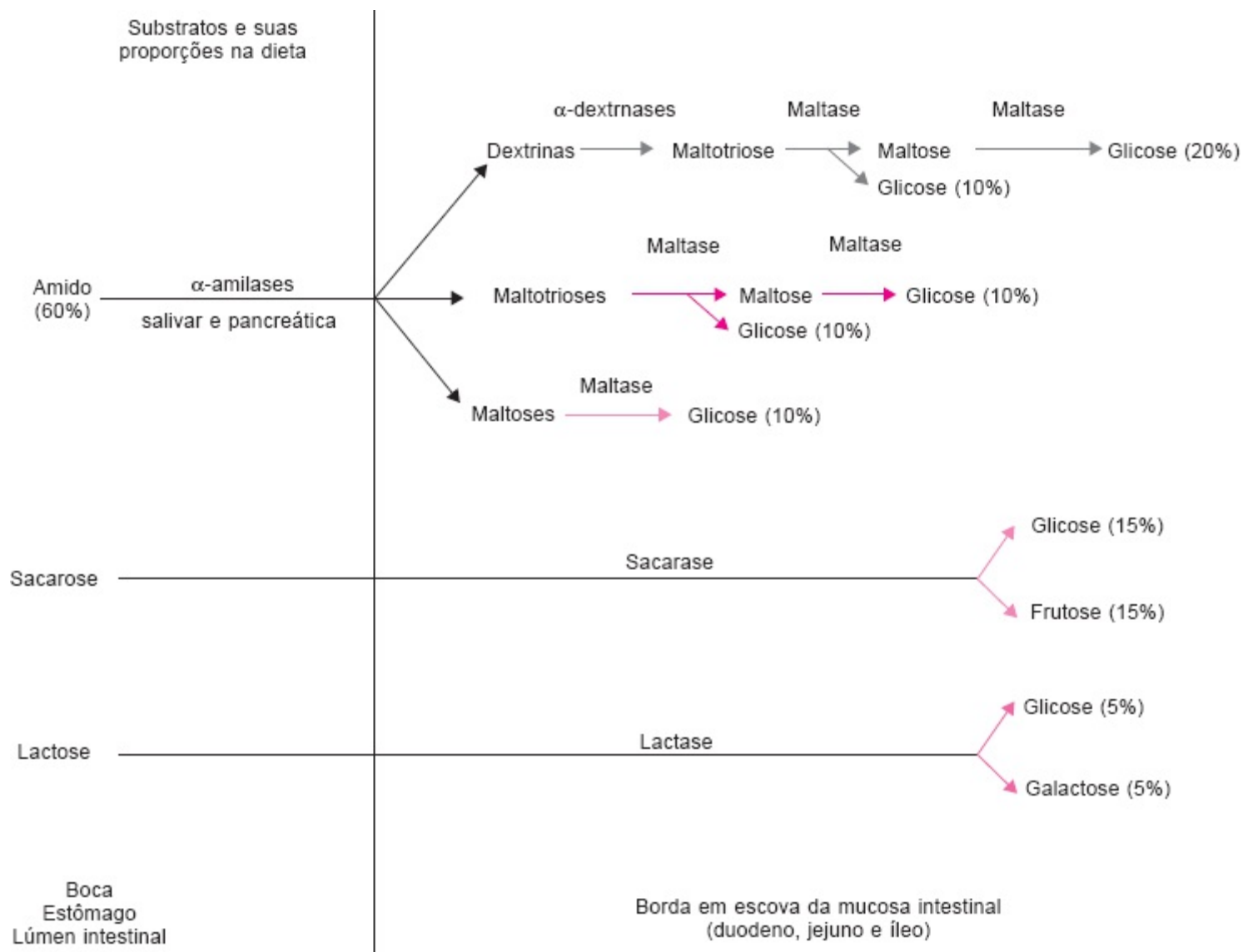
enzima  $\alpha$ -amilase intestinal, que pode ser uma enzima da membrana luminal e, sendo assim, sintetizada pela mucosa duodenal. No entanto, é provável que essa enzima seja em parte a  $\alpha$ -amilase pancreática adsorvida na membrana luminal<sup>13</sup>.

Dissacarídios da dieta, bem como os produtos da degradação do amido, necessitam ser hidrolisados a monossacarídios para serem absorvidos. A hidrólise final é realizada por hidrolases ligadas à membrana luminal, denominadas dissacaridases (lactase, sacarase ou invertase, maltase e trealase), além das oligossacaridases ( $\alpha$ -dextrinase ou isomaltase e glicoamilase) (Figura 10.3). Em razão de as dietas normalmente conterem mais amido do que sacarose ou lactose, verifica-se que os produtos finais da digestão dos carboidratos são 80% glicose, 10% galactose e 10% frutose<sup>12</sup>. Além disso, observa-se a ocorrência de deficiência de dissacaridases em indivíduos com alterações genéticas, que ocasionam intolerância e má absorção do dissacarídio correspondente<sup>11</sup>.

## ► Absorção de carboidratos

Os monossacarídios livres (glicose, galactose e frutose), oriundos da digestão de carboidratos no trato digestório, são rapidamente absorvidos no intestino delgado tanto de crianças quanto de adultos. A maior capacidade de absorção ocorre no duodeno e no jejuno proximal<sup>5</sup>.

Tanto a glicose quanto a galactose são transportadas na membrana luminal dos enterócitos contra um gradiente de concentração para o interior citoplasmático das células da mucosa intestinal, através do transportador de glicose dependente de sódio 1 (SGLT1, *sodium-glucose linked transporter 1*). O sódio é transportado a favor do gradiente de potencial eletroquímico pela membrana luminal, uma vez que o lúmen intestinal é menos negativo que o compartimento intracelular e a atividade do sódio luminal é superior à citosólica. O gradiente de potencial eletroquímico para o sódio entre o lúmen intestinal e o meio intracelular é gerado e mantido pela ATPase sódio-potássio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) da membrana luminal. Sendo assim, uma elevação da concentração de glicose ou galactose no lúmen intestinal acarreta aumento da absorção de sódio, o que caracteriza este mecanismo como cotransporte de  $\text{Na}^+$ /glicose e/ou  $\text{Na}^+$ /galactose, eletrogênico, com estequiometria de dois íons de sódio por molécula de hexose (Figura 10.4)<sup>14</sup>.



**Figura 10.3** Digestão de carboidratos<sup>14</sup>.

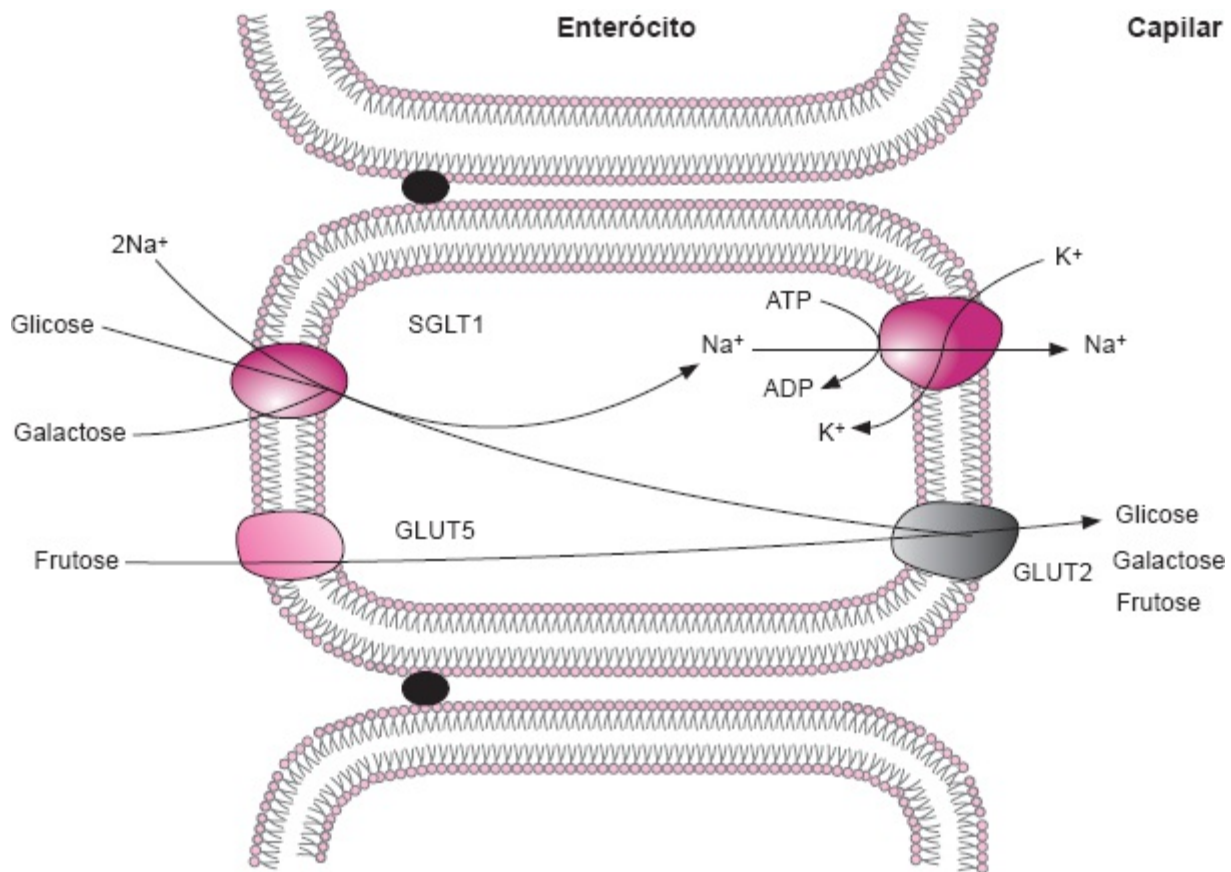
Por outro lado, a molécula de frutose é absorvida por meio de um transporte passivo de difusão facilitada (transportador de glicose 5 [GLUT5, *glucose transporter 5*]), independente de sódio, aliado ao fato deste monossacarídeo não competir com o transportador de glicose/galactose. Além disso, observa-se que a frutose é mais bem absorvida junto de outros açúcares – como ocorre em alimentos que naturalmente contêm frutose – do que quando ela é ingerida isoladamente<sup>15</sup>. Através da membrana basolateral, a glicose, a galactose e a frutose são transportadas por mecanismos de difusão mediada ou facilitada por carregador específico, denominado GLUT2, que é independente de sódio<sup>8</sup>.

A absorção de carboidratos estimula a liberação de insulina. Em geral, a resposta periférica da insulina é proporcional à velocidade de absorção e à magnitude de elevação da glicose plasmática, o que se denomina resposta glicêmica. O índice glicêmico de um alimento é definido como a porcentagem sob a área da curva de glicose plasmática após a ingestão de carboidratos e é expresso em relação aos valores após a ingestão de uma dose de 50 g de glicose pura, cujo índice é 100%<sup>14</sup>.

## ► Turnover de carboidratos no repouso

No estado de repouso pós-prandial, a oxidação de carboidratos fornece apenas de 5 a 10% do

*turnover* corporal total de energia. A glicose plasmática é metabolizada por todos os tecidos, além de ser a única fonte de energia para alguns tecidos, como o sistema nervoso central. A elevada razão insulina:glucagon no período pós-prandial contribui para que a maior parte do carboidrato ingerido pela dieta e absorvido no intestino delgado seja estocada como glicogênio no fígado e no músculo esquelético<sup>9,16</sup>.



**Figura 10.4** Absorção de monossacarídeos no trato gastrointestinal. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; GLUT = transportador de glicose; SGLT = transportador de glicose dependente de sódio. Adaptada de Devlin<sup>8</sup>.

Todavia, esse perfil metabólico é alterado no estado pós-absortivo. Durante 12 a 16 h após uma refeição, a glicemia é mantida em grande parte pela degradação do glicogênio hepático, aliada à diminuição da razão insulina:glucagon. Concomitantemente, verifica-se o aumento do processo de neoglicogênese hepática, que é realizada a partir de substratos neoglicogênicos, como lactato – oriundo de eritrócitos e músculo esquelético –, bem como alanina – oriunda da transaminação do piruvato no tecido muscular. A diminuição da razão insulina:glucagon provoca a diminuição da captação de glicose mediada pela insulina no tecido adiposo e no músculo esquelético, ao mesmo tempo que reduz a inibição da lipólise. Nesse contexto, verifica-se que o tecido muscular se torna mais dependente de ácidos graxos livres como fonte de energia<sup>8,16</sup>.

## ► Transportadores de glicose

A glicose é um combustível-chave em mamíferos e um importante substrato metabólico. Esse

monossacarídeo é obtido diretamente da dieta, principalmente a partir da hidrólise de dissacarídeos e polissacarídeos ingeridos, ou pela síntese a partir de outros substratos (neoglicogênese) em órgãos como o fígado. A glicose oriunda da dieta é transportada por proteínas transportadoras de glicose presentes na membrana apical e basolateral em enterócitos. Posteriormente, a glicose presente na circulação sanguínea é captada pelos transportadores de glicose que, quando ligados à membrana plasmática, possibilitam a passagem de glicose do meio exterior para o meio intracelular. Embora todas as diferentes isoformas de transportadores sejam capazes de transportar glicose, possuem diferentes características e distribuições teciduais<sup>17-19</sup>.

Elevado número de transportadores de glicose tem sido caracterizado, dentre os quais seis são denominados transportadores de glicose dependentes de sódio, enquanto outros 13 realizam o transporte facilitado deste monossacarídeo. Cabe ressaltar que a presença de grande número de diferentes transportadores de monossacarídeos e, em particular, dos 13 transportadores distintos de monossacarídeos, cujo transporte é facilitado, indica que a captação de glicose para dentro da célula é um fenômeno altamente complexo<sup>20</sup>. Além disso, a expressão de diversas isoformas de transportadores de glicose em diferentes tecidos e células demonstra as diferentes características de cada um dos vários transportadores, o que fornece alto grau de especificidade no controle da captação de glicose em diferentes condições fisiológicas, ou seja, em ampla faixa de concentrações plasmáticas de glicose<sup>21,22</sup>.

## ■ Transportadores de glicose dependentes de sódio

O SGLT transporta glicose e galactose, com diferentes afinidades, por meio de um mecanismo de transporte ativo secundário. O gradiente eletroquímico do sódio ( $\text{Na}^+$ ) decorrente da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase é utilizado para transportar glicose para dentro da célula contrário ao gradiente de concentração<sup>9</sup>. Essa forma de transporte de glicose (SGLT1) está presente na membrana apical de enterócitos e nos túbulos renais proximais (células S3). Outro tipo de transportador de glicose dependente de sódio, o SGLT2, é de baixa afinidade e é predominantemente expresso na membrana apical de células dos túbulos renais proximais (células S1 e S2). É aceito que, no rim, o SGLT2 transporta a maior parte da glicose plasmática a partir do filtrado glomerular. O restante da glicose é transportado pelo SGLT1, o que, deste modo, evita que a glicose seja perdida na urina. Todavia, há controvérsias sobre se o SGLT2 é o principal transportador renal de glicose. Além dos transportadores SGLT1 e 2, outros transportadores de glicose dependentes de sódio têm sido caracterizados em humanos (SGLT3, SGLT4, SGLT5 e SGLT6)<sup>20</sup>.

## ■ Transporte facilitado de glicose

As proteínas transportadoras que realizam o transporte por difusão facilitada da glicose são denominadas GLUT, ou seja, utilizam o gradiente de difusão da glicose (e de outros monossacarídeos) através da membrana plasmática, ao mesmo tempo que possuem diferentes especificidades pelo substrato, propriedades cinéticas e perfis de expressão tecidual (Quadro 10.3)<sup>18,22</sup>.

Baseado em um dendrograma – alinhamento de sequência múltipla – da família de GLUT, três subclasses (I, II e III) são descritas (Figura 10.5). A classe I compreende os transportadores GLUT1 a 4. O GLUT1 é expresso particularmente no cérebro (incluindo a barreira hematoencefálica) e nos eritrócitos. Níveis moderados de expressão são também observados em



tecido adiposo, músculo e fígado. O GLUT2 é expresso principalmente em células hepáticas, renais e  $\beta$ -pancreáticas. O GLUT3 tem elevada afinidade pela glicose, fato este que é relacionado à sua presença em tecidos que apresentam elevada demanda por glicose como substrato energético, em particular, o cérebro. O transportador de glicose responsivo à insulina, GLUT4, é encontrado no coração, músculo esquelético, tecido adiposo e cérebro, sendo responsável pela redução no aumento da glicemia durante o período absorptivo. Nesse contexto, verifica-se que a insulina age estimulando o transporte de vesículas específicas contendo GLUT4 a partir de estoques intracelulares para a membrana plasmática, o que resulta em aumento imediato de 10 a 20 vezes no transporte de glicose<sup>21,23–26</sup>.

Os GLUT de classe II incluem GLUT5, GLUT7, GLUT9 e GLUT11. O GLUT5 – transportador de frutose – é expresso predominantemente no intestino delgado, testículos e rins, enquanto o GLUT9 é expresso no fígado e nos rins. O GLUT11 apresenta duas variantes (formas curta e longa). A forma curta do GLUT11 é expressa predominantemente no coração e músculo esquelético, enquanto a forma longa do GLUT11 é expressa no fígado, pulmão, traqueia e cérebro. Dentre os GLUT de classe III, há o GLUT6, o GLUT8, o GLUT10, o GLUT12 e o transportador de mioinositol acoplado a  $H^+$  (HMIT, *H<sup>+</sup>myo-inositol transporter*). O GLUT6 é expresso em leucócitos, baço e cérebro, enquanto o GLUT8 é encontrado no tecido adiposo, cérebro e testículos. O GLUT10 é expresso no fígado e no pâncreas e também em tecidos sensíveis à insulina, como o músculo esquelético. O HMIT é expresso no cérebro, ao passo que o GLUT12 é encontrado no coração, intestino delgado, próstata e tecidos sensíveis à insulina<sup>17,19,20</sup>.

### QUADRO 10.3

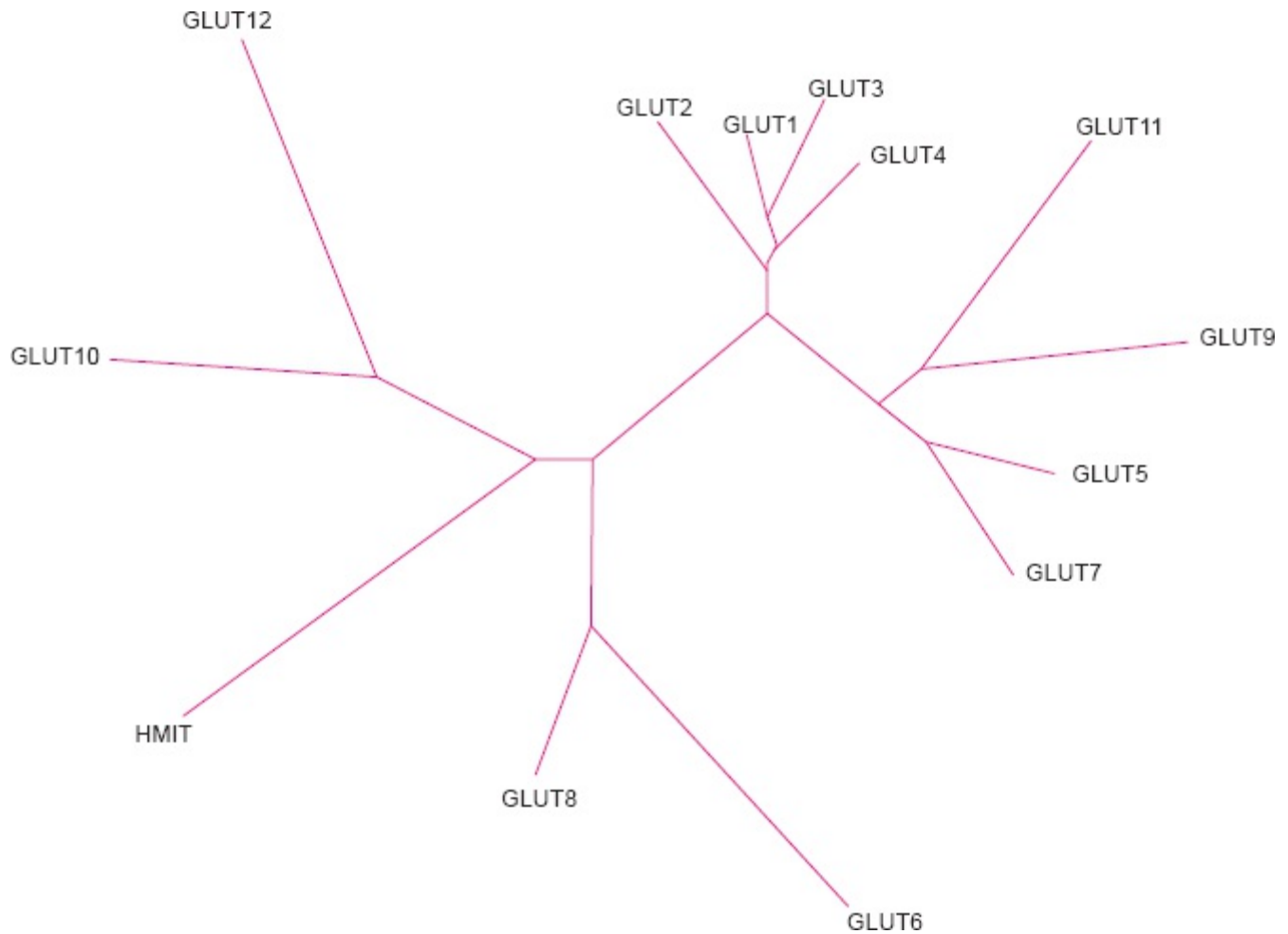
#### Família dos transportadores de glicose (GLUT)<sup>21–24</sup>.

Isoforma	Nome anterior	Classe	Principais localizações teciduais	Sensível à insulina?	Características funcionais (transporte)	Presente no músculo esquelético?*	Presente no tecido adiposo?*
GLUT1	–	I	Eritrócitos, cérebro, ubíquo	Não	Glicose	Sim	Sim
GLUT2	–	I	Fígado, pâncreas, intestino, rim	Não	Glicose (baixa afinidade); frutose	Não	Não
GLUT3	–	I	Cérebro	Não	Glicose (alta afinidade)	Não	Sim (m)
GLUT4	–	I	Coração, músculo, TAB, TAM, cérebro	Sim	Glicose (alta afinidade)	Sim	Sim
GLUT5	–	II	Intestino, testículo,	Não	Frutose; glicose	Sim	Sim



GLUT5	–	II	rim	Não	(muito baixa afinidade)	Sim	Sim
GLUT6	GLUT9	III	Cérebro, baço, leucócitos	Não	Glicose	Não	nd
GLUT7	–	II	nd	nd	nd	nd	nd
GLUT8	GLUT X1	III	Testículos, cérebro, outros tecidos	Não	Glicose	Sim (m)	Sim (m)
GLUT9	GLUT X	II	Fígado, rim	nd	nd	Não	nd
GLUT10	–	III	Fígado, pâncreas	Não	Glicose	Sim (m)	nd
GLUT11**	GLUT10	II	Coração, músculo	Não	Glicose (baixa afinidade); frutose (forma longa)	Sim (m)	Não
GLUT12	GLUT8	III	Coração, próstata, músculo, intestino delgado, TAB	Sim	nd	Sim	Sim
HMIT	–	III	Cérebro	nd	Mioinositol–H <sup>+</sup>	Não (m)	Sim (m)

\* A presença de cada transportador no músculo esquelético e no tecido adiposo branco é demonstrada uma vez que estes são importantes tecidos de captação de glicose estimulada por insulina. \*\* O GLUT11 ocorre em duas variantes: uma forma curta (transportador de baixa afinidade pela glicose) e uma forma longa (que pode ser um transportador de frutose). HMIT = transportador de mioinositol acoplado a H<sup>+</sup>; (m) = apenas RNA mensageiro; nd = não determinado; TAB = tecido adiposo branco; TAM = tecido adiposo marrom.



**Figura 10.5** Dendrograma da família de transportadores de glicose (GLUT). As três classes de proteínas GLUT são diferenciadas pela cor da letra: classe I = azul; classe II = vermelho; classe III = verde. HMIT = transportador de mioinositol acoplado a  $H^+$ . Modificada de Wood e Trayhurn<sup>20</sup>.

## ► Captação muscular de glicose e exercício físico

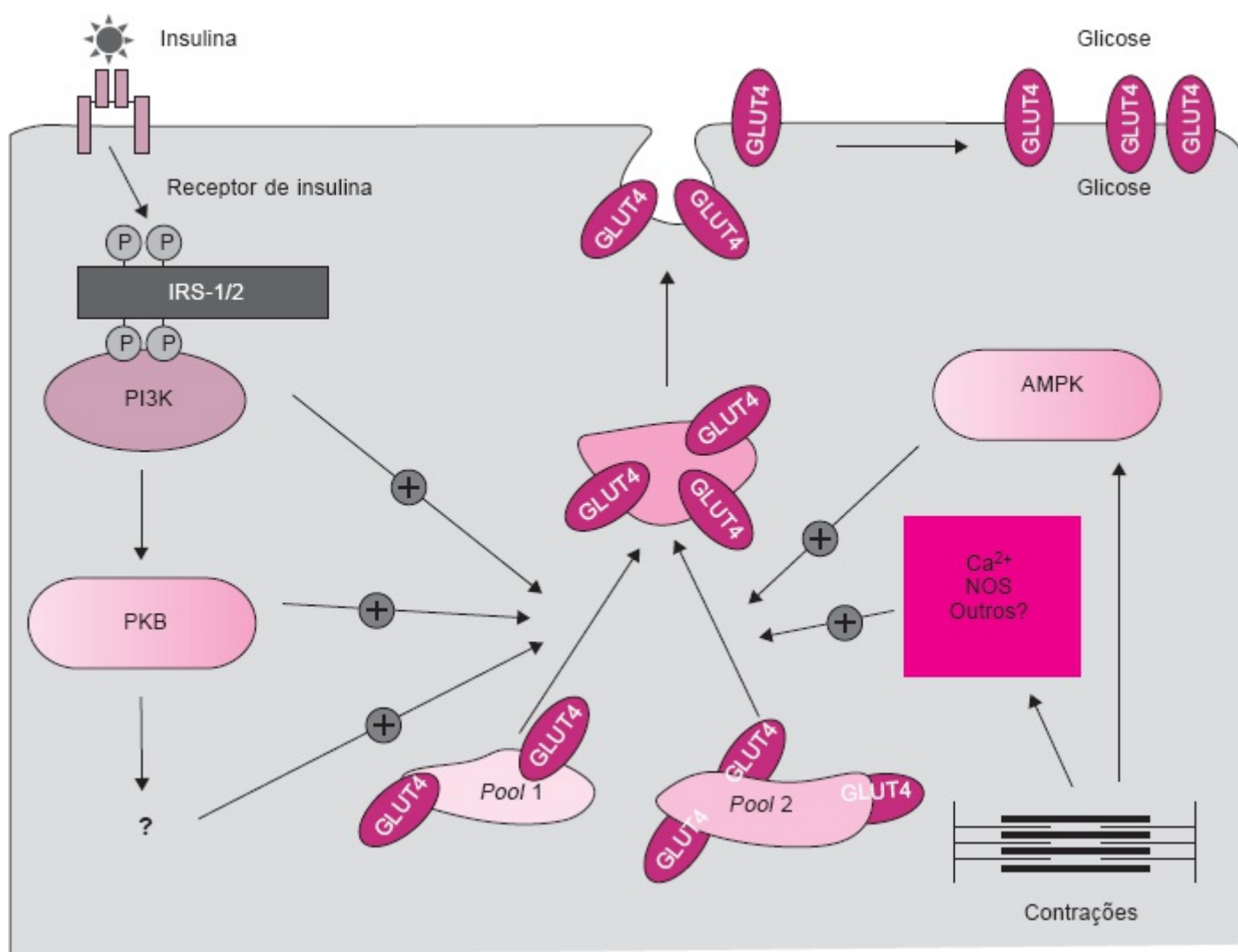
Dentre as proteínas transportadoras de glicose presentes no tecido muscular, verifica-se que o GLUT1 é encontrado na membrana plasmática de células musculares e desde que esse transportador seja residente no sarcolema, independentemente da estimulação com insulina e/ou contração muscular, observa-se que sua principal função é manter o transporte basal de glicose. O GLUT4 é o mais abundante e relevante transportador de glicose no músculo esquelético. Essa proteína transportadora é translocada a partir de um estoque intracelular para o sarcolema e para o sistema de túbulos T, sob estimulação com insulina ou contração muscular (Figura 10.6)<sup>21</sup>.

Além dessas proteínas de transporte no tecido muscular, pode ser verificada também a presença do GLUT5 no sarcolema, o qual não apresenta depósito intracelular e, desse modo, reside permanentemente no sarcolema. A molécula de frutose pode ser captada pelo GLUT5 encontrado no músculo esquelético humano incubado e pode ser oxidada a lactato. Além disso, um aumento da concentração arterial de frutose acarreta em significativo aumento da sua oxidação pelo músculo em contração. Contudo, o transporte de frutose através do sarcolema ocorre em uma taxa aproximadamente 8 vezes menor do que aquela para a glicose<sup>18</sup>.

A captação de glicose pelo músculo esquelético é influenciada por diversos fatores: tipo de exercício, estado nutricional, aptidão física, fatores ambientais, patologia específica etc. Todavia, os dois determinantes principais são a intensidade e a duração do exercício<sup>22</sup>.

O glicogênio muscular é a fonte primária de energia para o músculo em atividade no início do exercício. Com o aumento da duração do exercício, aumenta a captação de glicose pelo músculo solicitado, o que, eventualmente, pode exceder a taxa de utilização de glicogênio muscular. Após aproximadamente 90 min de exercício, a captação de glicose gradualmente diminui devido a um lento declínio da glicemia, talvez em decorrência do aumento da concentração de ácidos graxos livres plasmáticos<sup>27,28</sup>.

No estado pós-absortivo, em indivíduos saudáveis, a glicose sanguínea representa apenas de 15 a 30% dos substratos fornecidos para o metabolismo oxidativo do músculo em atividade durante um exercício leve a moderado (cerca de 30% do consumo máximo de oxigênio). A captação de glicose aumenta desproporcionalmente com o aumento da intensidade do exercício, principalmente em intensidades superiores a 50% da captação máxima de oxigênio (Figuras 10.7 e 10.8). Tem sido proposto que isso ocorra devido à maior dependência de ATP derivado da glicólise durante o exercício intenso, o qual primariamente utiliza carboidratos como substrato energético<sup>22</sup>.

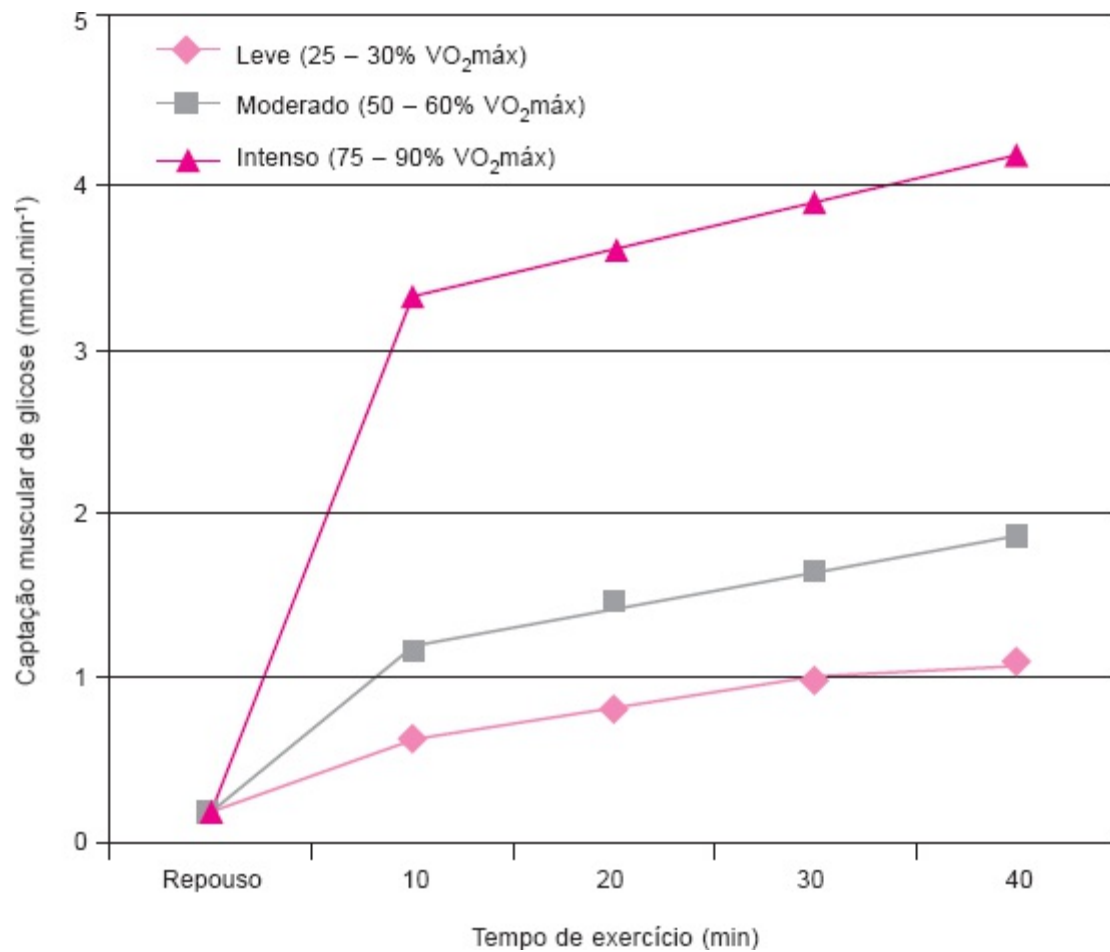


**Figura 10.6** Translocação de GLUT4 e captação de glicose no tecido muscular. A translocação de GLUT4 no tecido muscular pode ser estimulada pela insulina ou pela contração muscular, sendo que ambos os estímulos atuam por vias distintas. AMPK = proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina; GLUT = transportador de glicose; IRS-1/2 = substrato do receptor de insulina; NOS = óxido nítrico sintase; PI3K =

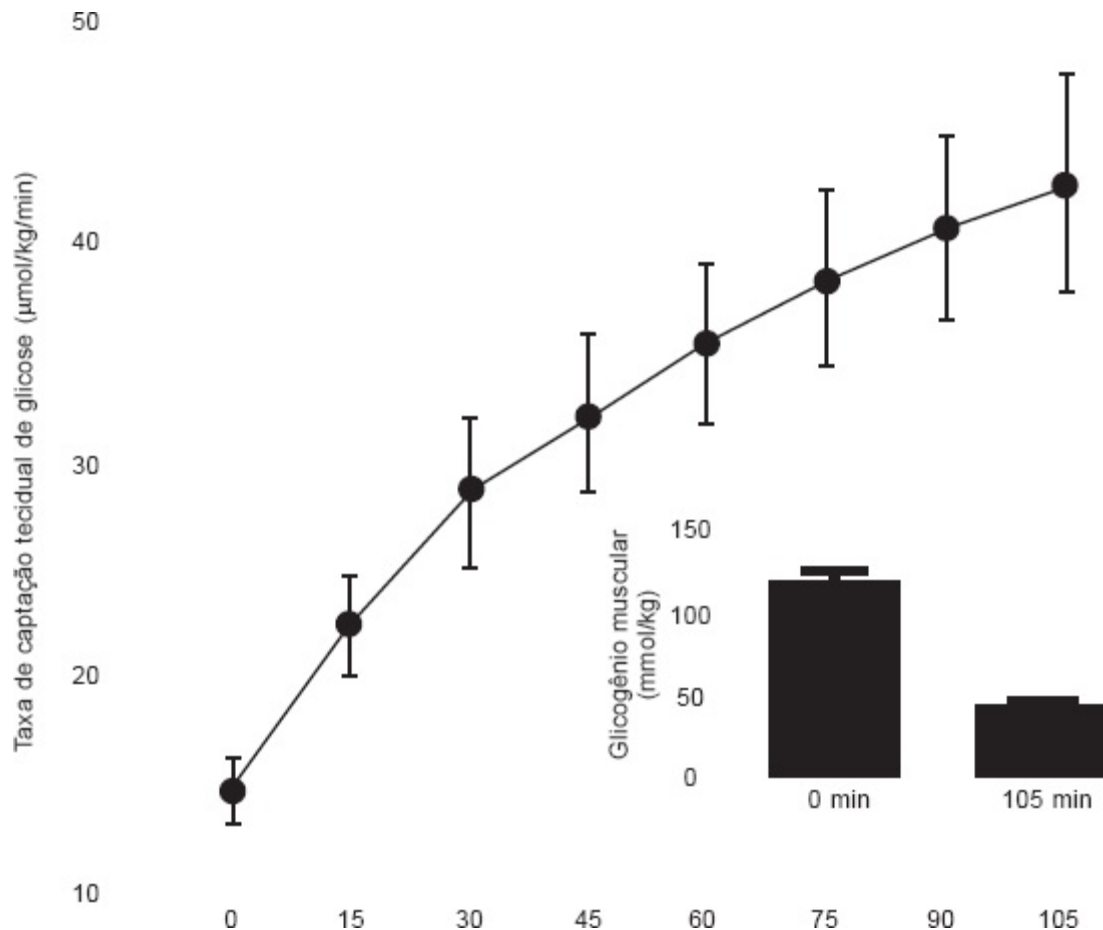
O movimento da glicose a partir do capilar sanguíneo para dentro da célula muscular depende do gradiente de concentração de glicose, que é mantida pela oferta de glicose sanguínea para o músculo e pela taxa de fosforilação de glicose a glicose-6-fosfato (G-6-P) dentro da célula muscular. O equilíbrio entre o fornecimento de glicose para a face externa do sarcolema e o *clearance* de glicose a partir da face interna do sarcolema determina o gradiente de glicose através do sarcolema<sup>21,23</sup>.

A importância da oferta de glicose para o músculo pode ser mais bem caracterizada pelo fato de que a concentração de glicose intersticial diminuiria rapidamente após o aumento da captação de glicose induzida pela contração muscular. Não obstante, uma substancial elevação do fluxo sanguíneo atua fornecendo glicose para o compartimento extracelular, aliada ao aumento do recrutamento de capilares, o que aumenta a área de superfície para a difusão através dos capilares e diminui a distância em que a glicose deve se difundir no espaço intersticial. Em fibras de contração rápida, que são pouco perfundidas, a distância de difusão da glicose é maior do que em fibras de contração lenta, que apresentam maior capilarização. Desse modo, em situações de taxas equivalentes de transporte de glicose, a concentração de glicose no sarcolema de fibras musculares de contração rápida seria menor do que em fibras de contração lenta<sup>18,29,30</sup>.

O influxo de glicose a partir do interstício para o espaço intracelular é determinado pelo número de transportadores de glicose no sarcolema e pelo gradiente de glicose através da membrana sarcolemal. A capacidade de fosforilar a molécula de glicose captada pela fibra muscular, que possibilita a manutenção de uma baixa concentração intracelular de glicose, é determinada pela quantidade da enzima hexocinase II, pela compartimentalização intracelular desta enzima e pela concentração de G-6-P (inibidor alostérico da hexocinase)<sup>29</sup>. No início do exercício e durante o exercício exaustivo ocorre acúmulo de glicose intracelular, o que sugere que a fosforilação de glicose possa representar o passo limitante da captação de glicose. Essa hipótese é proposta devido ao transporte de glicose e a glicogenólise muscular serem elevados no exercício intenso, o que resultaria em concentrações elevadas de G-6-P. Durante o exercício moderado, por exemplo, observa-se que a glicogenólise muscular é progressivamente reduzida, a concentração de G-6-P é elevada modestamente acima dos valores de repouso e não se verifica acúmulo de glicose dentro da fibra muscular. Diferentemente da captação de glicose estimulada por insulina, que prioriza o destino da molécula de G-6-P para a síntese de glicogênio, a G-6-P formada durante o exercício é primariamente metabolizada pela glicólise. Desse modo, o fluxo glicolítico e a oxidação de glicose no tecido muscular são determinantes da concentração de G-6-P e, portanto, da captação de glicose. A partir dessas evidências, pode-se concluir que existe uma forte correlação entre captação de glicose e capacidade oxidativa muscular<sup>18,22,25,31-33</sup>.



**Figura 10.7** Captação de glicose pelo músculo esquelético em função da intensidade do exercício. VO<sub>2</sub>máx = consumo máximo de oxigênio. Adaptada de McArdle *et al.*<sup>4</sup>.



**Figura 10.8** Taxa de captação muscular de glicose durante o exercício de *endurance* de intensidade moderada. Também é demonstrada a diminuição da concentração de glicogênio muscular durante o mesmo tempo de duração do exercício. Modificada de Martin e Klein<sup>29</sup>.

O exercício físico aumenta tanto o movimento da glicose a partir do sangue para o sarcolema quanto a permeabilidade do sarcolema à glicose. A contração muscular é associada ao aumento do número de transportadores de glicose no sarcolema e, especificamente nos túbulos T, devido à translocação desses transportadores a partir de um *pool* intracelular. O aumento do número de transportadores é exclusivamente devido ao aumento de GLUT4 na membrana plasmática, uma vez que a outra isoforma encontrada no tecido muscular, GLUT1, é inalterada pelo exercício. Além disso, estudos da cinética de captação de glicose muscular demonstram que o exercício não altera a afinidade ( $K_m$ ) do GLUT4 pela glicose, mas aumenta o número de proteínas transportadoras no sarcolema<sup>18,21,23</sup>.

O mecanismo envolvido na translocação de GLUT4 induzida pela contração muscular não está totalmente estabelecido. O aumento da concentração de cálcio no citosol induzido pela contração muscular tem sido proposto como o ponto inicial do mecanismo envolvido no aumento da captação de glicose no músculo em atividade (ver Figura 10.6). Todavia, o estado energético celular, avaliado pela concentração de fosfagênios ricos em energia, também tem sido implicado como um regulador da captação de glicose. Outros estudos sugerem que, além do papel de modulador local do fluxo sanguíneo, o óxido nítrico pode mediar a captação de glicose induzida pela contração muscular. Não obstante, outros estudos são necessários para elucidar os mecanismos pelos quais a contração muscular está relacionada à captação de glicose<sup>21,23</sup>.

O mecanismo de captação de glicose induzido pela contração muscular é distinto daquele da insulina, porquanto muitos estudos têm demonstrado que a contração muscular potencialmente



estimula a captação de glicose *in vitro* em completa ausência de insulina (ver Figura 10.6). Além disso, a captação de glicose é realizada por vias de sinalização distintas quando induzida pelo exercício físico e pela insulina e, deste modo, estes dois estímulos atuam funcionalmente de maneira aditiva. Concomitantemente ao aumento da utilização de glicose durante o exercício, observa-se o aumento da sensibilidade à insulina. Esse aumento da ação da insulina é provavelmente mais relevante no estado pós-prandial e em indivíduos diabéticos em tratamento intensivo<sup>26,34</sup>.

O exercício físico apresenta um potente efeito sobre o metabolismo intracelular implicado na captação de glicose muscular induzida pela insulina. No repouso e no estado pós-exercício, a rota primária do metabolismo mediada pela insulina é o metabolismo não oxidativo. Entretanto, o exercício agudo aumenta a metabolização da glicose estimulada pela insulina para o metabolismo oxidativo<sup>22</sup>.

A captação de glicose estimulada pela contração muscular pode ser atenuada no repouso pela elevação da concentração de ácidos graxos livres. Um aumento de 2 vezes da concentração de ácidos graxos livres provocado pela infusão de uma emulsão lipídica reduziu de 30 a 60% a captação de glicose muscular durante 60 min de exercício. Por outro lado, estudos realizados em animais demonstraram que a redução de 70% da concentração de ácidos graxos livres, pela supressão da lipólise induzida por ácido nicotínico, propiciou o aumento da utilização de glicose pelo organismo ao mesmo tempo em que aumentou a oxidação da glicose no tecido muscular em 70%<sup>22</sup>.

## ► **Metabolismo de carboidratos e exercício físico**

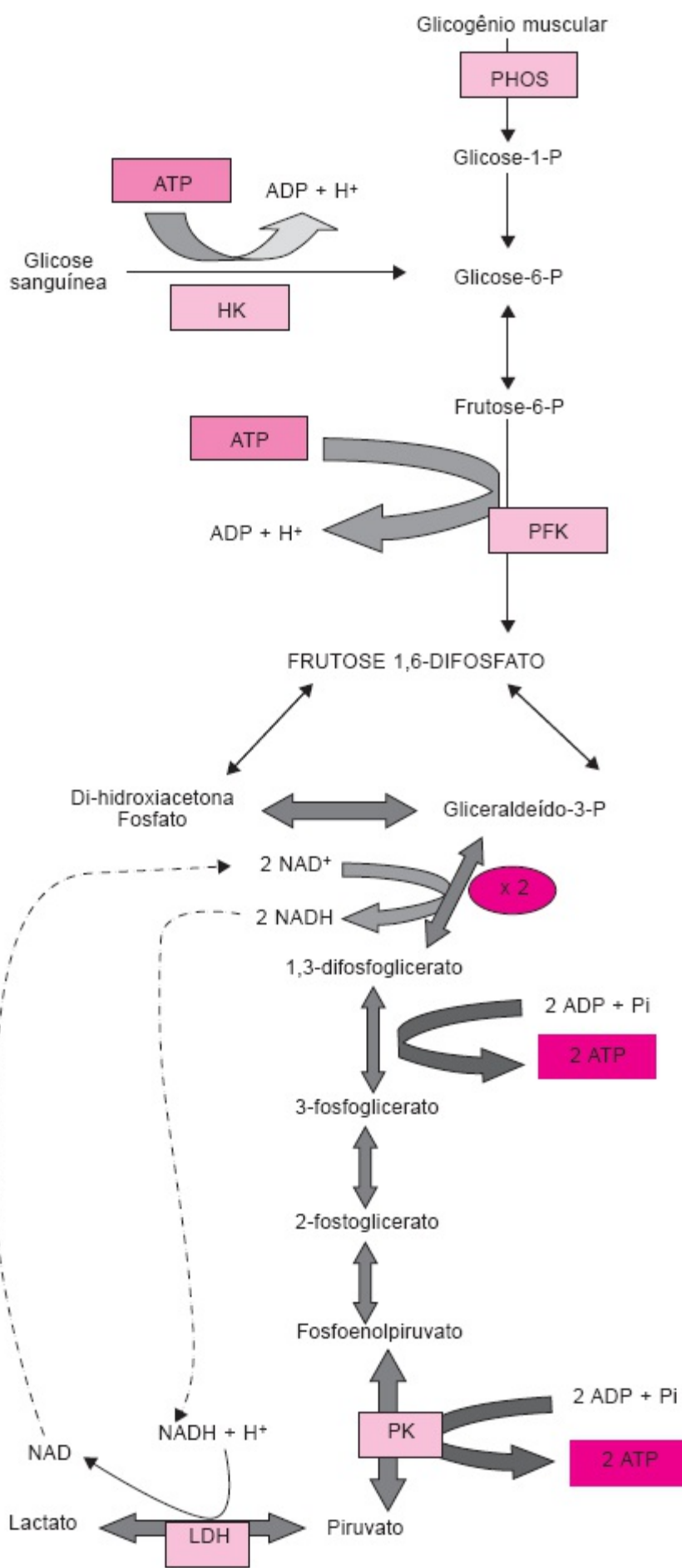
A fonte imediata de energia para a manutenção do ciclo das pontes cruzadas entre actina e miosina durante o exercício é o ATP. Além disso, o ATP é necessário para um grande número de processos celulares dependentes de energia que têm papel-chave no processo de excitação-contração, como a troca de sódio e potássio, através da membrana plasmática e do túbulo T, e a liberação e recaptção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Uma vez que a concentração intramuscular de ATP é pequena (5 a 6 mmol/kg peso úmido), outras vias metabólicas devem ser ativadas no intuito de manter a taxa necessária de ressíntese de ATP que atenda a demanda para a atividade contrátil muscular. Dentre essas vias incluem-se a degradação da fosfocreatina (PCr) a degradação do glicogênio muscular para lactato (glicólise anaeróbica) e o metabolismo oxidativo de carboidratos e lipídios<sup>28,35</sup>.

## ■ **Metabolismo anaeróbico de carboidratos no exercício físico**

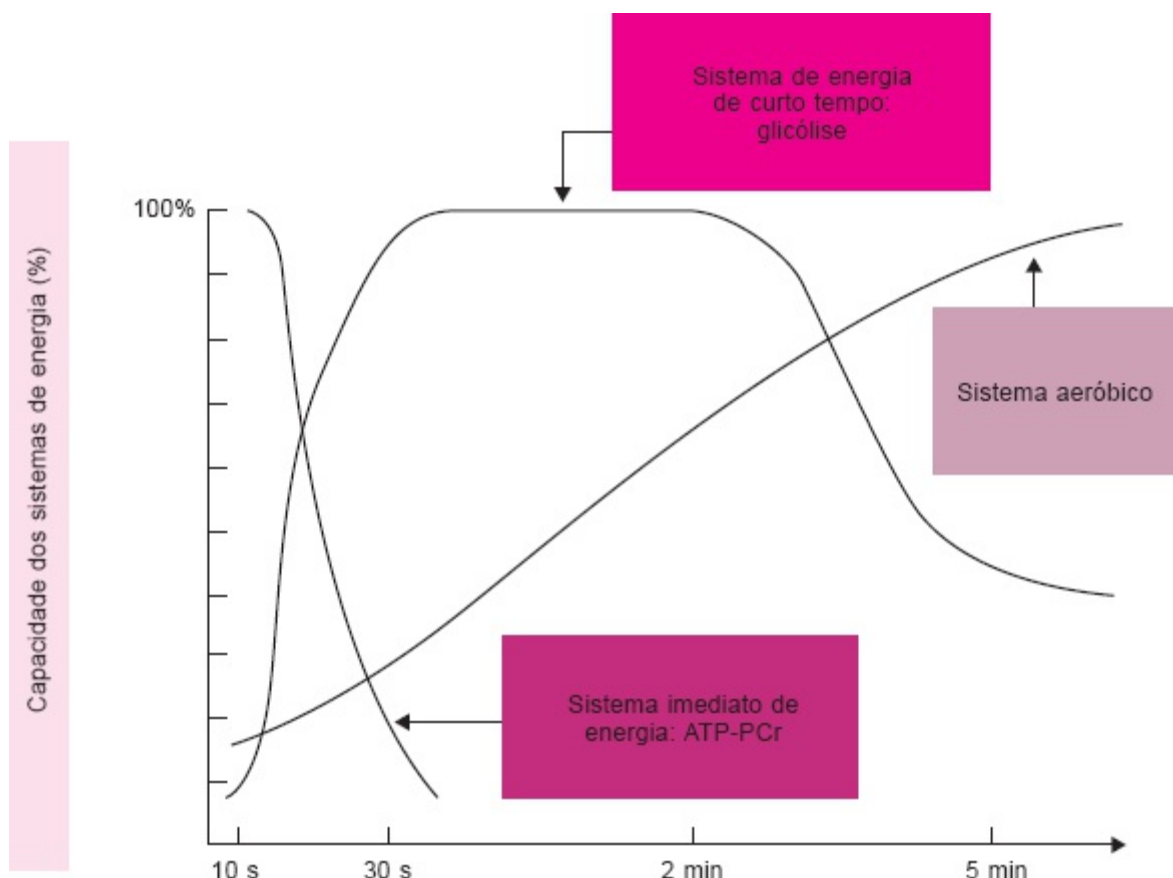
Os passos iniciais da degradação dos estoques de carboidratos do corpo ocorrem sem envolvimento de oxigênio, sendo, portanto, processos anaeróbios. A terminologia depende do ponto inicial: a degradação da glicose é denominada glicólise, enquanto a do glicogênio, glicogenólise. Excetuando-se os casos em que o glicogênio é especificamente referido, o termo glicólise é convenientemente utilizado para ambos os processos, já que compartilham uma via comum após os primeiros passos. A glicólise converte uma molécula de glicose com seis carbonos em duas moléculas com três carbonos. O produto final da glicólise aeróbica é o piruvato, enquanto o produto final da glicólise anaeróbica é o lactato (Figura 10.9). No processo de glicólise, parte da energia química liberada pela ruptura das ligações é conservada sob a forma

de ATP<sup>3</sup>.

Durante o exercício de alta intensidade e curta duração, os “fosfagênios de alta energia” (ATP e PCr) e a degradação do glicogênio muscular para lactato são as vias predominantes de fornecimento de energia. A concentração muscular de ATP está geralmente apenas reduzida em 30 a 50% após o exercício máximo, enquanto a concentração de PCr pode ser completamente depletada após tal atividade (Figura 10.10)<sup>35</sup>. Paralelamente, verifica-se a degradação do glicogênio muscular, que é inicialmente anaeróbica, uma vez que a reserva muscular de oxigênio (mioglobina) é pequena e a oferta de oxigênio pela circulação sanguínea não aumenta de forma imediata e proporcional à demanda muscular. A degradação anaeróbica de glicose originada do glicogênio, que ocasiona a síntese de lactato, alcança o valor máximo 40 a 50 s após o início do esforço muscular<sup>4</sup>.



**Figura 10.9** Saldo de produção de trifosfato de adenosina (ATP) a partir de glicose sanguínea e glicogênio muscular. ADP = difosfato de adenosina; DHL = desidrogenase láctica; HK = hexocinase; NAD = dinucleotídio de nicotinamida e adenina; NADH = dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido; PFK = fosfofrutocinase; PHOS = fosforilase; Pi = fosfato inorgânico; PK = piruvato cinase. Modificada de Foss



**Figura 10.10** Fontes de energia nas diferentes etapas do exercício. ATP = trifosfato de adenosina; PCr = fosfocreatina. Adaptada de McArdle *et al.*<sup>4</sup>.

A concentração de glicogênio muscular pode ser reduzida em até 50 a 60% dependendo da intensidade e duração do exercício, mas não representa um fator limitante em exercícios de alta intensidade e curta duração. A degradação do glicogênio muscular é estimulada pela mesma liberação de cálcio que desencadeia a contração muscular ou pela ação do hormônio epinefrina. Em repouso, menos de 5% da enzima glicogênio fosforilase muscular – enzima responsável pela degradação do glicogênio – está na sua forma ativa, porém, 0,7 s após o início da contração muscular, o percentual ativo desta enzima atinge cerca de 50%. Essa enzima apresenta moduladores negativos: ATP, G-6-P e  $H^+$ ; e moduladores positivos: difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*), monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*), monofosfato de inosina (IMP, *inosine monophosphate*) e fósforo inorgânico ( $P_i$ )<sup>4,36–38</sup>.

Acompanhando o declínio da concentração dos metabólitos anteriormente citados, verifica-se o significativo aumento da concentração intramuscular de  $P_i$ , lactato e íons  $H^+$ . Cabe ressaltar que o ATP também pode ser produzido na reação da miocinase ( $2\text{ ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ ), sendo o AMP utilizado para produzir IMP e amônia, em reação catalisada pela enzima AMP desaminase. Embora os “substratos anaeróbicos” respondam pela maioria do fornecimento de energia em exercícios de alta intensidade, pode ocorrer significativa contribuição a partir do metabolismo oxidativo durante o exercício intenso com duração entre 30 e 60 s<sup>28,35</sup>.

Há também uma dependência dos “substratos anaeróbicos” durante a transição entre o repouso

e o *steady state* (estado estável) no exercício físico, que tem sido denominada déficit de oxigênio. A magnitude do déficit de oxigênio é diretamente relacionada à intensidade do exercício e é refletida na extensão da degradação muscular de PCr e do acúmulo de lactato. Tradicionalmente, o déficit de oxigênio foi associado a um retardo do fluxo de sangue e da oferta de oxigênio para o tecido muscular solicitado durante o exercício. Todavia, esse conceito tem sido modificado, uma vez que o metabolismo mitocondrial também pode influenciar a ocorrência desse evento. Corroborando esse fato, verifica-se que a administração de dicloroacetato, um ativador do complexo piruvato desidrogenase, resulta em aumento da disponibilidade de grupos acetil e concomitante atenuação da degradação de PCr e do acúmulo de lactato em células de músculo esquelético de humanos durante as fases iniciais do exercício. Desse modo, o fornecimento de substratos para a mitocôndria representa um fator modulador da respiração mitocondrial e do desenvolvimento de um déficit de oxigênio no início do exercício<sup>35,36,39</sup>.

É fundamental ressaltar que, no exercício intenso, a elevada demanda por energia e o grande fluxo pela via glicolítica provocam um substancial aumento da razão dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido (NADH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*)/dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) –  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  –, capaz de reduzir a eficiência da produção de ATP pela glicólise. Para garantir a recuperação da concentração de  $\text{NAD}^+$ , ocorre a reação catalisada pela enzima desidrogenase láctica (DHL), tendo como substratos o piruvato e o NADH e como produtos finais o ácido láctico ( $\text{H}^+$  + lactato) e  $\text{NAD}^+$  (ver Figura 10.9)<sup>11</sup>. Desse modo, o lactato não é considerado atualmente uma forma de energia perdida, mas uma fonte relevante de energia que permanece no organismo durante o esforço físico intenso. Consequentemente, durante a fase de recuperação pós-exercício, com o aumento da disponibilidade de oxigênio, o  $\text{H}^+$  liberado pelo ácido láctico pode se unir ao  $\text{NAD}^+$  citoplasmático e ser transportado para o interior mitocondrial e, deste modo, produzir ATP na cadeia de transporte de elétrons acoplada à fosforilação oxidativa. Além disso, o lactato produzido no tecido muscular durante o exercício intenso pode também ser liberado para a circulação sanguínea e, posteriormente, ser captado pelo fígado. Nesse tecido, o lactato pode originar glicose (neoglicogênese), fato este relevante, pois auxilia na manutenção da concentração plasmática de glicose e na remoção do lactato sanguíneo e favorece a ressíntese de glicogênio muscular durante o período de recuperação<sup>28,36</sup>.

A mais relevante fonte de ATP durante atividades intensas é a glicólise. No exercício intenso, que resulta em fadiga em aproximadamente 3 min, observa-se que a glicólise é responsável por cerca de 80% do total de ATP do metabolismo anaeróbico. Apesar do rendimento de energia de 3 mmol de ATP/mmol de glicose, oriunda da molécula de glicogênio, ser baixo quando comparado com o rendimento de energia proveniente do metabolismo aeróbico, a velocidade de geração de ATP pela via glicolítica alcança elevadas taxas<sup>4,37,38</sup>. A fonte predominante de moléculas de glicose é representada pelo glicogênio muscular, porquanto a taxa de captação muscular de glicose exógena é menor do que o fluxo através da via glicolítica durante o exercício máximo. Além disso, o acúmulo de G-6-P pode inibir a fosforilação intracelular da glicose, pois este substrato inibe alostericamente a atividade da enzima hexocinase – que está intimamente ligada ao transportador da glicose no músculo esquelético – e, durante o exercício de alta intensidade, a concentração crescente de G-6-P limita a contribuição que a glicose sanguínea pode ter no metabolismo de carboidratos em músculos em atividade<sup>21,31,40</sup>.

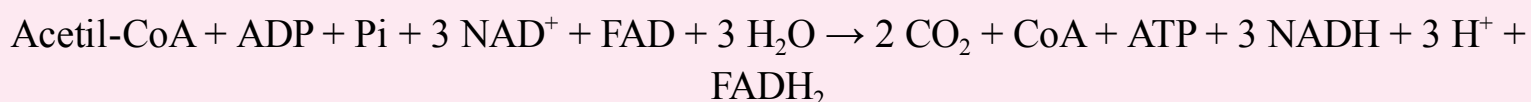
Dentre as enzimas-chave da via glicolítica, destaca-se o papel da enzima fosfofrutocinase

(PFK, *phosphofructokinase*), que catalisa a reação irreversível de fosforilação da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-difosfato. Tem sido sugerido que o mais relevante mecanismo de controle alostérico da PFK é por meio da inibição induzida pelo ATP. Além disso, o aumento da glicólise durante o exercício físico está associado ao acúmulo de lactato e íons  $H^+$ . Esses íons atuam como inibidores da PFK, o que justifica a ocorrência de fadiga periférica por acúmulo de metabólitos na fibra muscular. Dentre outros inibidores da enzima PFK, incluem-se: citrato, 2 e 3-fosfoglicerato, fosfoenolpiruvato e  $Mg^{2+}$ . Por outro lado, observa-se que AMP, ADP,  $P_i$ ,  $NH_4^+$ , frutose-6-fosfato, frutose-2,6-difosfato, frutose-1,6-difosfato e glicose-1,6-difosfato atuam como moduladores positivos dessa enzima<sup>11,39</sup>.

## ■ Metabolismo aeróbico de carboidratos no exercício físico

Durante o exercício submáximo prolongado, quase todo o ATP produzido é oriundo do metabolismo oxidativo de carboidratos e lipídios. Os principais substratos para a oxidação são o glicogênio muscular, a glicose sanguínea e os ácidos graxos livres oriundos do tecido adiposo ou das reservas de triacilgliceróis intramusculares<sup>29</sup>.

Durante o exercício físico, a oxidação de carboidratos no metabolismo aeróbico ocorre dentro da mitocôndria. Esse processo inicia-se pelo transporte do piruvato através da membrana mitocondrial por meio de uma proteína carreadora específica (transportador de ácidos monocarboxílicos). O piruvato no interior mitocondrial é convertido – por meio de uma descarboxilação oxidativa – em um grupo acetato, o qual é ligado por uma ligação tioéster para a coenzima A (CoA), formando acetil-CoA. Essa reação, na qual o  $NAD^+$  é convertido em NADH, é catalisada pelo complexo enzimático piruvato desidrogenase. A acetil-CoA é oxidada no ciclo de Krebs para dióxido de carbono, ou gás carbono ( $CO_2$ ). A reação inicial envolve a combinação da acetil-CoA com o oxaloacetato para formar citrato. Uma série de reações no ciclo de Krebs acarreta a perda sequencial de átomos de hidrogênio e  $CO_2$ , resultando na regeneração do oxaloacetato<sup>11</sup>:



Os átomos de hidrogênio são carregados pelas coenzimas reduzidas NADH e  $FADH_2$ . Estas coenzimas atuam como carreadores e doam pares de elétrons para a cadeia de transporte de elétrons, o que promove a fosforilação oxidativa com a subsequente regeneração do ATP a partir do ADP. Para cada molécula de NADH que entra na cadeia de transporte de elétrons, três moléculas de ATP são geradas, enquanto para cada molécula de  $FADH_2$ , duas moléculas de ATP são formadas. Desse modo, para cada molécula de acetil-CoA que sofre oxidação completa no ciclo de Krebs, o total de 12 moléculas de ATP é formado<sup>6</sup>. A síntese total de ATP a partir de 1 mol de glicose oxidada é sumarizada na Figura 10.11.

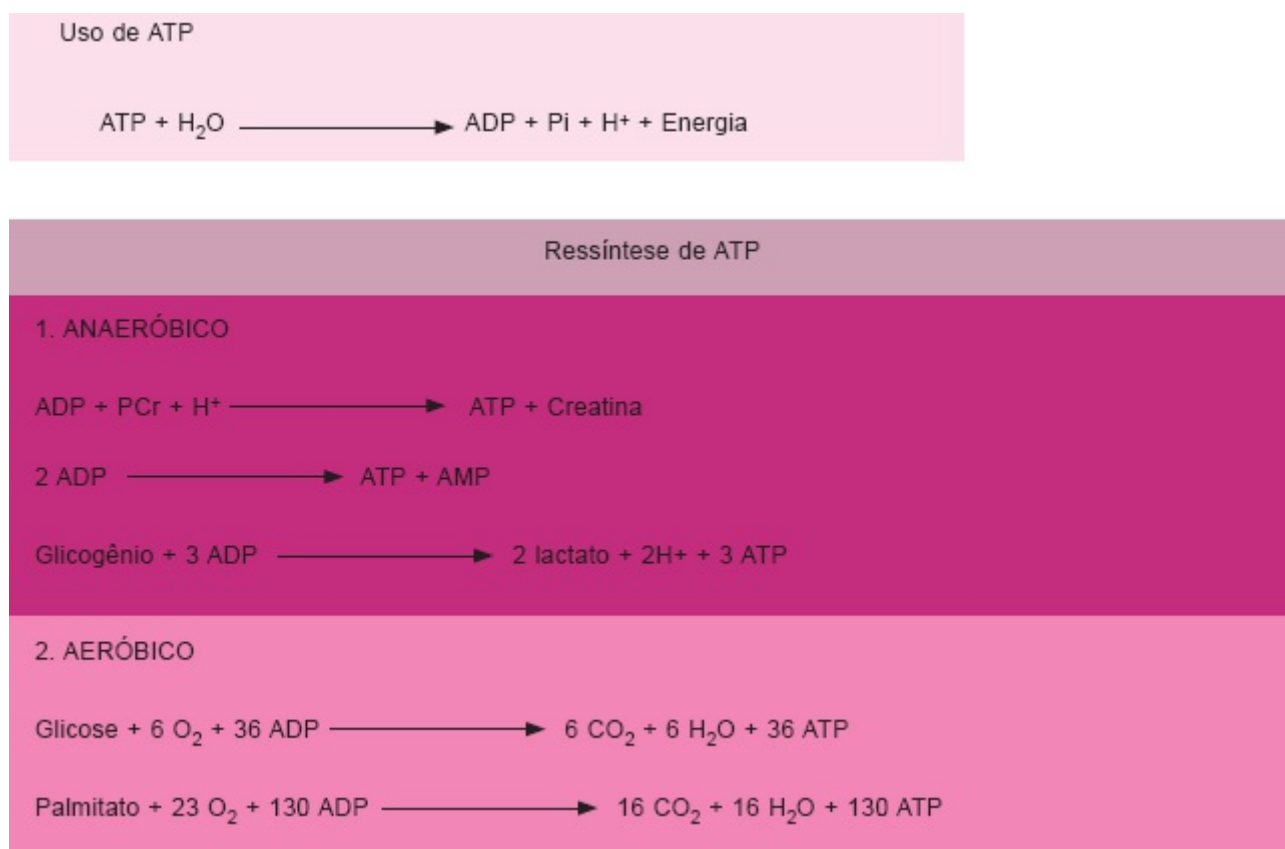
## ■ Glicogenólise muscular durante o exercício físico

O glicogênio é um polímero de glicose e constitui uma forma de armazenamento deste açúcar; é sintetizado principalmente pelo fígado e músculos quando a oferta de glicose supera as



necessidades energéticas imediatas destes órgãos. Após as refeições, o fígado remove cerca de dois terços dos monossacarídeos absorvidos, utilizando uma parte para recompor sua reserva de glicogênio. Cabe ressaltar que o tecido hepático apresenta a maior concentração relativa de glicogênio do organismo, enquanto o tecido muscular apresenta a maior concentração absoluta deste polissacarídeo<sup>4</sup>.

Quando o glicogênio, em vez da glicose sanguínea, é o substrato da glicólise, o primeiro passo é a degradação deste polissacarídeo, que consiste na remoção sucessiva de resíduos de glicose, a partir das extremidades redutoras, por ação da enzima glicogênio fosforilase, que apresenta como substratos o glicogênio e o fosfato. Essa enzima quebra ligações do tipo  $\alpha$ -1,4 por reação com fosfato inorgânico, liberando um resíduo de glicose como glicose-1-fosfato (G-1-P) e uma molécula de glicogênio com um resíduo de glicose a menos do que a original. Diferentemente da reação catalisada pela enzima hexocinase, não existe degradação de ATP nessa primeira reação. A ação da fosforilase prossegue ao longo da cadeia de glicogênio, terminando quatro resíduos antes de uma ramificação. Uma transferase transfere três desses resíduos para uma outra extremidade do glicogênio, restando, neste ponto, um resíduo de glicose unido por uma ligação  $\alpha$ -1,6, que é hidrolisada por uma  $\alpha$ -1,6 glicosidase ou enzima desramificadora<sup>5,6</sup>.



**Figura 10.11** Metabolismo energético no músculo esquelético. ADP = difosfato de adenosina; AMP = monofosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; PCr = fosfocreatina; Pi = fosfato inorgânico. Modificada de Hargreaves<sup>35</sup>.

A G-1-P é convertida pela fosfoglicomutase em G-6-P, que pode ser oxidada pela glicólise. No fígado, a G-6-P pode ser hidrolisada pela enzima glicose-6-fosfatase, o que produz glicose, que é

liberada na circulação sanguínea. Esse mecanismo é fundamental na manutenção da glicemia nos períodos entre as refeições e no jejum noturno. Por outro lado, a G-6-P formada no tecido muscular não pode ser transformada em glicose livre devido à ausência de uma enzima que retire o grupamento fosfato da molécula de glicose, o que impede que o tecido muscular auxilie durante o jejum na manutenção da glicemia por meio da liberação direta de glicose para a circulação sanguínea<sup>5,6</sup>.

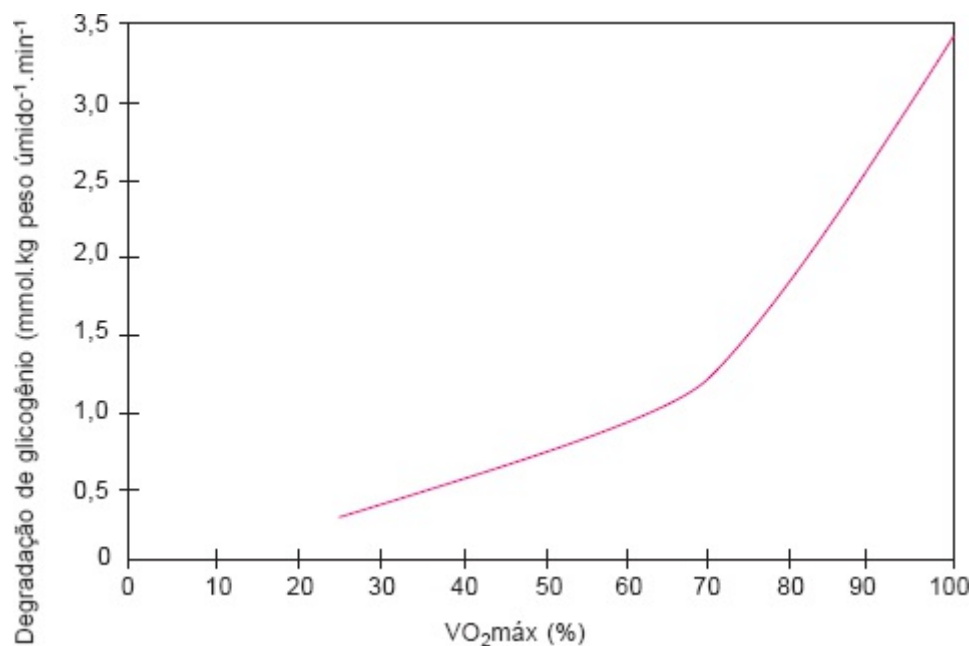
A degradação do glicogênio é um processo rápido e eficiente, devido à sua própria estrutura: o grande número de ramificações da cadeia possibilita a ação simultânea de muitas moléculas de fosforilase, a partir de cada uma das extremidades não redutoras. A degradação, entretanto, não é completa, restando um núcleo não degradado que serve de ponto de partida para a ressíntese desse polissacarídeo<sup>6,39</sup>.

A contração muscular é desencadeada por uma onda de despolarização que se propaga pela membrana das fibras musculares em resposta à chegada do impulso nervoso. Posteriormente a esse estímulo, o retículo sarcoplasmático sofre alteração do potencial de membrana, o que resulta na liberação de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) para o sarcoplasma, fato este que inicia a contração muscular, que ocorre por encurtamento do sarcômero devido ao deslizamento dos filamentos de actina e miosina. Os íons  $\text{Ca}^{2+}$  liberados em resposta ao estímulo nervoso, além de desencadearem a contração muscular, também estimulam a degradação de glicogênio e inibem a sua síntese. Estes íons ligam-se à subunidade  $\delta$  da enzima fosforilase cinase, o que torna esta enzima ativa e, deste modo, desencadeia a glicogenólise muscular. O resultado consiste em um aumento da oferta de substrato para a glicólise e da produção de ATP para manter a contração muscular<sup>3,36</sup>.

O aumento linear da intensidade do esforço físico acarreta um aumento exponencial da taxa de degradação do glicogênio muscular, que é de  $0,7 \text{ mmol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ,  $1,4 \text{ mmol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  e  $3,4 \text{ mmol.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  a 50%, 75% e 100% do  $\text{VO}_2$  máx, respectivamente (Figura 10.12). Em exercícios realizados com intensidades  $\leq 60\%$  do  $\text{VO}_2$  máx, a fadiga ocorre como um resultado da desidratação, da hipertermia, de lesões ortopédicas e de desmotivação. Na realização de exercícios em intensidades superiores a 90% do  $\text{VO}_2$  máx, a ocorrência de fadiga está relacionada às consequências decorrentes do aumento de ácido láctico muscular e sanguíneo. Contudo, entre 60 e 85% do  $\text{VO}_2$  máx, a fadiga está associada à depleção dos estoques de glicogênio. Além disso, o tempo de tolerância ao esforço é diretamente proporcional à concentração inicial de glicogênio muscular<sup>4,41-44</sup>.

Na Figura 10.12 observa-se que a glicogenólise muscular é exponencialmente relacionada à intensidade do esforço físico. Além disso, cabe ressaltar que à proporção que o exercício prossegue, a taxa de degradação de glicogênio muscular diminui, como um resultado da diminuição da disponibilidade deste substrato no tecido muscular. Esse fato pode também refletir, em parte, alterações da atividade da enzima glicogênio fosforilase e/ou aumento da disponibilidade de outros substratos energéticos, como glicose e ácidos graxos livres. No estado de repouso, a enzima glicogênio fosforilase existe primariamente na forma inativa b e sua atividade pode ser elevada pelo aumento da concentração de ADP, AMP, IMP e Pi, ou inibida por ATP e G-6-P. Em resposta à contração muscular ou estimulação hormonal por epinefrina, a fosforilase b é fosforilada pela enzima fosforilase cinase, o que acarreta a formação da forma ativa a. A desfosforilação, catalisada pela enzima fosfatase I, em resposta à estimulação por insulina, resulta na inativação da fosforilase e ativação da enzima glicogênio sintetase. Consequentemente, no decorrer do exercício, a atividade da enzima glicogênio fosforilase é

aumentada, enquanto a da enzima glicogênio sintetase é diminuída. Além disso, o aumento do cálcio intracitoplasmático durante a contração muscular ativa a fosforilase cinase, o que torna possível a conversão da fosforilase de sua forma b para a<sup>2,11,28</sup>.



**Figura 10.12** Influência da intensidade do exercício físico sobre taxa de degradação do glicogênio muscular. VO<sub>2</sub>máx = consumo máximo de oxigênio. Modificada de Jacobs e Sherman<sup>16</sup>.

Durante o exercício prolongado de intensidade entre 60 e 75% do VO<sub>2</sub>máx, a glicogenólise muscular ocorre primariamente em fibras musculares do tipo I, embora possa ocorrer em menor magnitude degradação também em fibras do tipo IIa. Nos últimos estágios de exercício nessa intensidade há evidências de glicogenólise em outros subgrupos de fibras musculares do tipo II. Nos exercícios com intensidades superiores, ocorre aumento da glicogenólise em fibras musculares do tipo I, aliado ao progressivo aumento do recrutamento de fibras musculares do tipo II, de modo que exercícios realizados em intensidades próximas ou superiores ao VO<sub>2</sub>máx acarretam glicogenólise em todas as fibras musculares, mas em uma taxa maior em fibras do tipo II. Portanto, a maior glicogenólise muscular devido ao aumento da intensidade do exercício é comumente decorrente do aumento do envolvimento de fibras musculares do tipo II, que apresentam maior capacidade glicogenolítica, quando comparadas àquelas do tipo I<sup>2,28</sup>.

Dentre os fatores que atuam na regulação da glicogenólise muscular, é relevante destacar o papel da ativação das enzimas glicogênio fosforilase e PFK, enzimas-chave para a glicogenólise e a glicólise, respectivamente. A glicogênio fosforilase catalisa a primeira etapa da degradação do glicogênio muscular e, juntamente com a enzima hexocinase, que fosforila a molécula de glicose captada da circulação sanguínea, fornece moléculas de glicose para a via glicolítica. O subsequente metabolismo das hexoses monofosfato é determinado pela atividade da enzima PFK. Durante o exercício de alta intensidade (95% do VO<sub>2</sub>máx) ocorre uma redução do fornecimento do substrato da PFK (frutose-6-fosfato) devido à diminuição da concentração de glicogênio muscular, o que ocasiona aumento da concentração de ADP, AMP e IMP. A diminuição da concentração de glicogênio muscular previamente ao exercício menos intenso (75% do VO<sub>2</sub>máx), porém mais

prolongado, resulta também em menor concentração de hexoses monofosfato e maior concentração de IMP durante o exercício. Além disso, a concentração de piruvato e lactato musculares é reduzida, o que implica menor fluxo pela via glicolítica<sup>2,3,37,38,45</sup>.

## ► Regulação da captação de glicose e ressíntese de glicogênio no tecido muscular pós-exercício

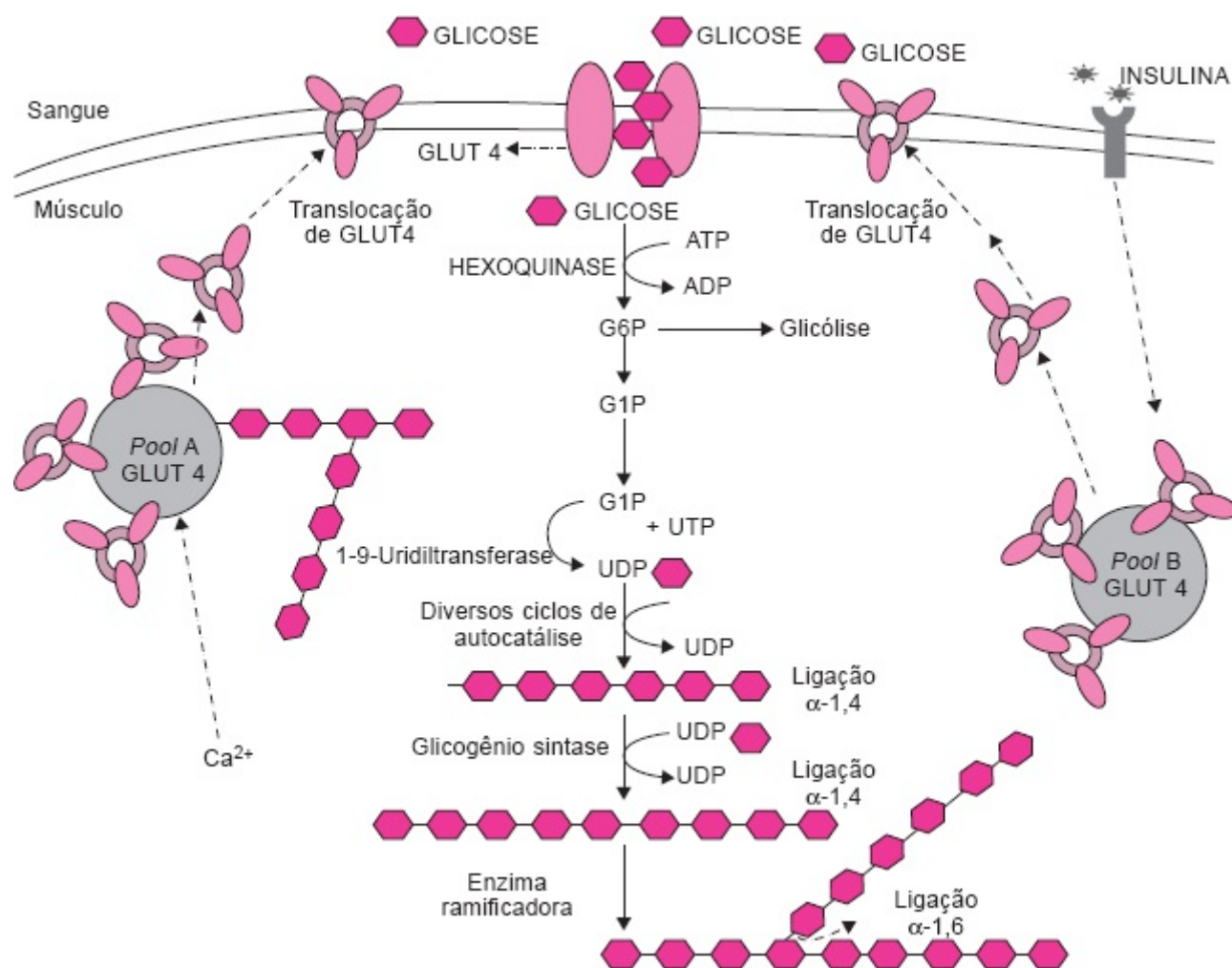
Os efeitos estimulatórios do exercício físico sobre a captação muscular de glicose podem persistir após o término do exercício. Em contraste com o exercício moderado, em que a oxidação é o destino primário da glicose captada pelo músculo, a glicose captada no período pós-exercício é desviada para a ressíntese de glicogênio. A repleção do glicogênio muscular pós-exercício ocorre em duas fases distintas. Na primeira fase (45 a 60 min pós-exercício), tanto a permeabilidade sarcolemal à glicose quanto a atividade da enzima glicogênio sintetase apresentam-se elevadas e, consequentemente, a ressíntese de glicogênio ocorre rapidamente ( $12$  a  $30 \text{ mmol} \cdot \ell^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ). É relevante ressaltar que a primeira fase, que se inicia imediatamente após o término do exercício, é caracterizada por mecanismos independentes de insulina. Diferentemente, a segunda fase é muito mais lenta (cerca de  $3 \text{ mmol} \cdot \ell^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ), é dependente de insulina e prossegue até que a concentração de glicogênio esteja próxima dos valores normais (geralmente dentro de 24 h). Portanto, na segunda fase, a captação de glicose não é tão elevada na ausência de insulina, sendo esta fase caracterizada pelo significativo aumento da ação da insulina. A repleção dos estoques de glicogênio pós-exercício ocorre em aproximadamente 24 h, em indivíduos submetidos a dietas ricas em carboidratos, enquanto esta repleção pode perdurar por até 8 a 10 dias na ausência de carboidratos na dieta<sup>46-48</sup>.

De acordo com a Figura 10.13, verifica-se que a captação muscular de glicose ocorre por meio da difusão facilitada mediada pelo GLUT4 no período pós-exercício. Após esse transporte, através do sarcolema, a glicose é fosforilada para G-6-P em reação catalisada pela enzima hexocinase. Posteriormente, a G-6-P é convertida em G-1-P, pela enzima fosfoglicomutase, e esta G-1-P é combinada com a uridina trifosfato (UTP) para formar uridina difosfato-glicose e pirofosfato (PPi), em uma reação catalisada pela enzima 1-fosfato-uridiltransferase. A uridina difosfato (UDP) é um carreador de moléculas de glicose e desloca a molécula de glicose para o resíduo terminal de glicose em uma molécula de glicogênio preexistente. A UDP-glicose pode ser considerada uma molécula de glicose ativada, além de formar uma ligação glicosídica do tipo  $\alpha$ -1,4, a qual é catalisada pela enzima glicogênio sintase, o que promove o aumento do comprimento da cadeia de moléculas de glicose (Figura 10.13). Todavia, pontos de ramificação (ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -1,6) são introduzidos na estrutura da molécula de glicogênio por uma enzima ramificadora, o que resulta na formação de uma molécula de glicogênio muito grande, porém compacta<sup>9,47</sup>.

A repleção dos estoques de glicogênio muscular pós-exercício pode ser influenciada por determinados fatores: disponibilidade de substrato, insulinemia, grau de depleção de glicogênio e se a recuperação é passiva ou ativa. A fase inicial de ressíntese rápida tem sido observada apenas quando a concentração de glicogênio muscular é significativamente depletada em relação aos valores normais de repouso, ou seja, de  $70 \text{ mmol}/\ell$  para  $\leq 25 \text{ mmol}/\ell$ . Por outro lado, a depleção moderada de glicogênio, a partir da concentração normal de repouso, tem demonstrado resultar em um modelo linear de ressíntese de glicogênio, que é mantido em uma taxa de aproximadamente 3

## ► Metabolismo de carboidratos no fígado durante o exercício físico

Durante o exercício físico observa-se aumento da liberação de glicose a partir do tecido hepático, o qual visa manter a glicemia, ou seja, evitar a hipoglicemia. A diminuição da concentração plasmática de glicose, decorrente do esforço físico, acarreta um aumento da taxa de efluxo de glicose a partir do fígado em relação aos valores de repouso. Em diversos estudos, em humanos e outras espécies, observou-se aumento de 2 a 3 vezes do efluxo de glicose hepática durante o exercício moderado e de 7 a 10 vezes durante exercícios intensos. Sendo assim, a taxa de efluxo de glicose hepática é diretamente proporcional à intensidade do exercício, tanto em indivíduos treinados quanto em não treinados. É essencial ressaltar que o efluxo hepático de glicose aumenta linearmente em exercícios de intensidade até 50 a 60% VO<sub>2</sub>máx, enquanto em intensidades superiores este efluxo se eleva exponencialmente, apesar de uma gradual diminuição do fluxo sanguíneo hepatoesplâncico<sup>28</sup>.



**Figura 10.13** Mecanismos de transporte de glicose para dentro da célula muscular e síntese de glicogênio. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; G-1-P= glicose-1-P; G-6-P= glicose-6-fosfato; GLUT= transportador de glicose; UDP= uridina difosfato; UTP= uridina trifosfato. Modificada de Jentjens e Jeukendrup<sup>47</sup>.



A concentração sanguínea de glicose em indivíduos submetidos a exercício de intensidade moderada permanece relativamente constante, apesar de um marcante aumento da captação periférica de glicose nos músculos em contração. Nessa intensidade de exercício, uma significativa diminuição da glicemia é observada apenas em exercícios prolongados (diversas horas). Esses fatos indicam que o aumento induzido pelo exercício no efluxo hepático de glicose aproximadamente se iguala ao aumento da captação de glicose pelos músculos em contração, enquanto suficiente concentração de glicogênio está presente no tecido hepático<sup>27,39</sup>.

Por outro lado, durante a realização de exercícios mais intensos, a concentração de glicose sanguínea inicialmente encontra-se aumentada em humanos, o que indica que o efluxo de glicose pelo tecido hepático excede a captação periférica, o que confirma a hipótese de que outros mecanismos, além da regulação por *feedback* para manter a euglicemia, estão envolvidos na mobilização de glicose a partir do fígado durante o exercício<sup>28</sup>.

A magnitude do efluxo hepático de glicose durante o exercício é dependente do conteúdo de glicogênio hepático, o qual varia com o grau de jejum, ingestão de alimentos previamente à realização do exercício e grau de treinamento do indivíduo. Observa-se que, no exercício físico, a liberação de glicose pelo fígado é principalmente derivada da degradação do glicogênio hepático (glicogenólise) e que apenas uma pequena parte (10 a 20%) é devida à neoglicogênese nesse tecido. Não obstante, o aumento da duração do exercício (diversas horas) pode elevar a participação do processo de neoglicogênese para cerca de 50% do total de glicose produzida no fígado. Consequentemente, esse aumento ocorre de maneira concomitante ao declínio dos estoques hepáticos de glicogênio e ao aumento da captação e utilização de precursores neoglicogênicos (aminoácidos, lactato, glicerol) no fígado<sup>3,27,28,50</sup>.

Os mecanismos de regulação do efluxo de glicose durante a realização de exercícios de intensidade leve e duração prolongada estão relacionados a sinais de *feedback* a partir dos músculos em contração, mediados tanto por mecanismos neurais quanto por circulação sanguínea, que possibilitam o ajuste do estímulo da produção de glicose visando à manutenção da euglicemia. Em contraste, durante o exercício intenso, mecanismos centrais relacionados ao grau de atividade motora acarretam uma substancial resposta hormonal (p. ex., aumento de epinefrina), o que aumenta a mobilização de glicose, que excede a capacidade de captação periférica durante o exercício intenso e, consequentemente, resulta em aumento da glicemia<sup>28,50</sup>.

## ■ Glicogenólise hepática durante o exercício

O fígado é geralmente reconhecido como a única fonte significativa de glicose sanguínea no estado pós-absortivo. A relevância da liberação de glicose a partir desse órgão pode ser constatada em exercícios de *endurance*, em razão de a diminuição do desempenho estar também relacionada à diminuição da capacidade hepática de liberar glicose<sup>28,36</sup>.

O estoque de glicogênio hepático no estado pós-absortivo após a ingestão de dieta mista equivale a aproximadamente 50 g de glicose por quilograma de fígado. Assumindo que um fígado normal pese 1,8 kg, isso corresponderia a cerca de 90 g de glicose. O conteúdo de glicogênio hepático pode variar de acordo com a dieta, ou seja, uma dieta rica em carboidratos pode aumentar a concentração de glicogênio para 90 g por quilograma de tecido hepático (162 g no total), enquanto uma dieta com baixa ingestão de carboidratos ou jejum podem diminuir a concentração de glicogênio hepático para 2 a 13 g por quilograma de tecido (ou 4 a 21 g no



total)<sup>27</sup>.

A taxa de liberação de glicose a partir da região esplâncnica no estado pós-absortivo é de 0,8 a 1,1 mmol de glicose/min, sendo suficiente para atender às necessidades energéticas do cérebro e de tecidos obrigatoriamente glicolíticos do organismo. A liberação de glicose hepática durante o período pós-absortivo é decorrente da degradação do glicogênio armazenado nesse tecido e do processo de neoglicogênese a partir de aminoácidos, de glicerol e de lactato. A captação e a utilização de substratos gliconeogênicos fornecem aproximadamente 30% da glicose liberada pelo fígado, enquanto 70% são derivados do glicogênio hepático. A taxa de glicogenólise hepática de 0,5 mmol de glicose/min é suficiente para depletar os estoques de glicogênio hepático em 24 h de jejum. Com 16 h de jejum, a gliconeogênese é responsável por 50% da liberação de glicose pelo fígado e com 22 h de jejum, a participação da neoglicogênese aumenta para 64%<sup>5,8,28</sup>.

A degradação do glicogênio hepático está relacionada à intensidade e à duração do exercício. A utilização de glicose durante o exercício prolongado é medida principalmente pela liberação hepática de glicose, uma vez que o compartimento extracelular apresenta apenas 12,6 g de glicose. Desse modo, a captação pelo fígado de precursores neoglicogênicos (lactato, glicerol, aminoácidos) aumenta de 2 a 3 vezes acima dos valores basais durante o exercício, o que corresponde à liberação máxima de glicose, que é inferior a 0,18 g.min<sup>-1</sup><sup>27,50,51</sup>.

Após 1 h de exercício intenso, por meio de biopsia hepática, foi observado que a maior parte da glicose liberada pelo fígado foi derivada da glicogenólise hepática. O conteúdo de glicogênio hepático diminui – a partir dos valores basais no estado pós-absortivo – de 49 g/kg para 23 g/kg pós-exercício. A taxa de degradação de glicogênio correspondeu a aproximadamente 0,72 g de glicose por minuto, considerando o peso do tecido hepático de 1,8 kg<sup>27,50</sup>.

Durante um exercício constante (75% do VO<sub>2</sub>máx), a glicemia permanece próxima de 5 mmol/l por até 2 h de exercício, em razão de a taxa de liberação de glicose hepática se igualar à de captação muscular. Posteriormente, com a manutenção da intensidade de exercício e, conseqüentemente, da taxa de captação de glicose muscular, uma diminuição da taxa de liberação de glicose pelo tecido hepático é observada em função da depleção gradual dos estoques de glicogênio. Apesar da gliconeogênese hepática aumentar à proporção que diminui a concentração de glicogênio no tecido hepático, a taxa de gliconeogênese não consegue compensar totalmente o declínio da liberação de glicose, que está relacionado ao declínio da concentração de glicogênio no fígado<sup>50</sup>. Desse modo, a concentração de glicose pode diminuir para 45 mg/dl após 2,5 h de ciclismo a 75% do VO<sub>2</sub>máx. A fadiga em alguns indivíduos está relacionada à sensibilidade ao declínio da glicemia, enquanto em outros a fadiga ocorre quando a concentração de glicose diminui para valores considerados hipoglicêmicos (< 45 mg/dl). Portanto, manobras nutricionais que elevem a concentração pré-exercício de glicogênio hepático ou que forneçam uma fonte de glicose durante o exercício têm o potencial de favoravelmente influenciar a *performance*<sup>51</sup>.

Um maratonista com um consumo de oxigênio de 4 l.min<sup>-1</sup> e uma taxa de utilização de glicose de 0,72 g.min<sup>-1</sup> utilizaria aproximadamente 0,5 l.min<sup>-1</sup> da captação de oxigênio para a oxidação de glicose, produziria 21,6 mols de ATP (o total despendido em uma maratona corresponde aproximadamente a 150 mols de ATP) durante uma prova completada em 150 min, sendo a quantidade de glicose utilizada de 108 g. Cabe destacar que essa quantidade é superior ao estoque de glicogênio hepático no estado pós-absortivo após a ingestão de uma dieta mista. Além disso, menos de 18 g seriam fornecidos pela neoglicogênese, o que demonstra que um maratonista estaria suscetível à ocorrência de hipoglicemia durante a parte final do percurso da prova<sup>27,39</sup>.

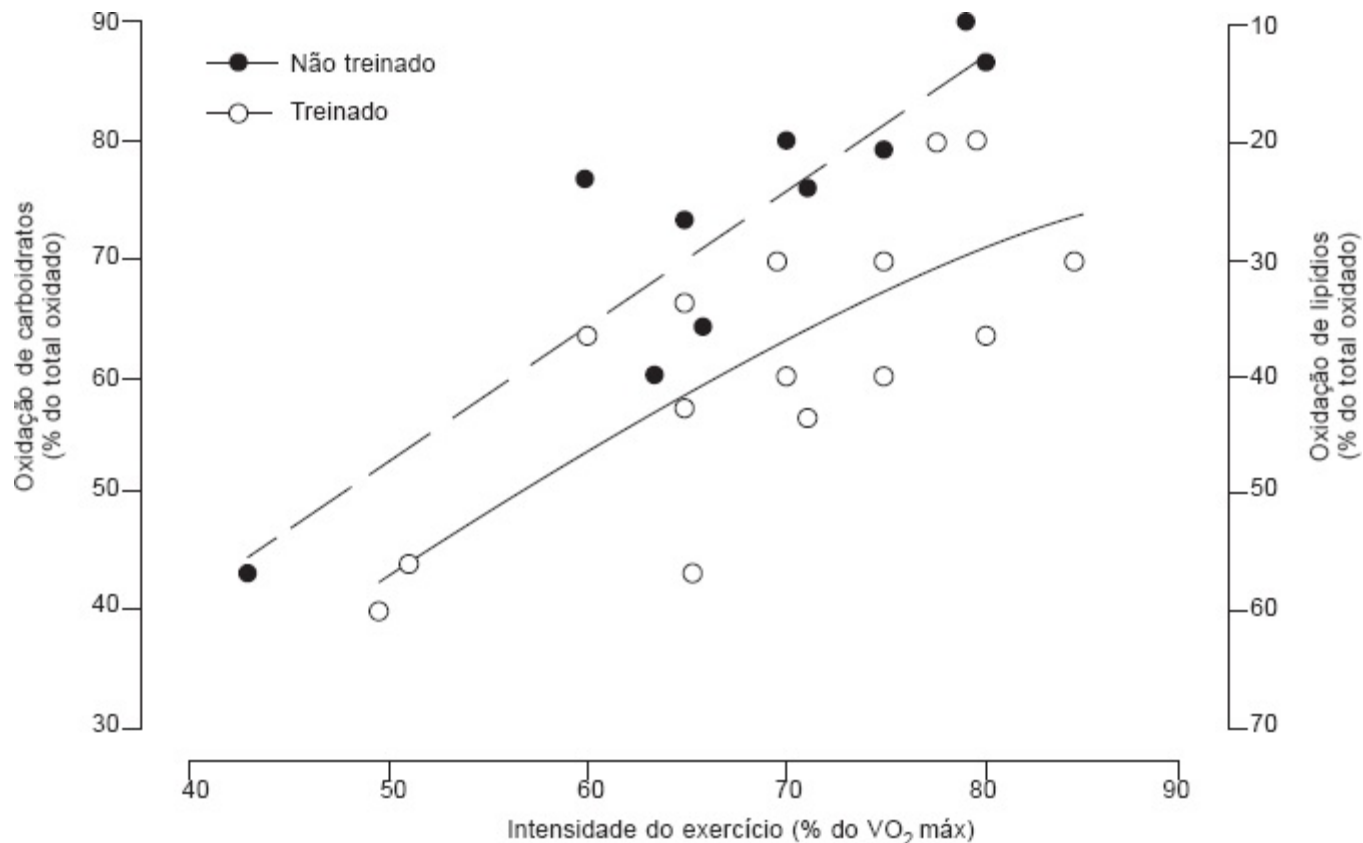
A concentração de glicogênio hepático é suscetível a alterações de acordo com a quantidade ingerida de determinados nutrientes. Um dia de jejum ou uma dieta pobre em carboidratos diminui os estoques de glicogênio de 50 g para 4 a 9 g.kg<sup>-1</sup> de tecido hepático. Todavia, uma dieta rica em carboidratos aumenta o conteúdo de glicogênio no período de 1 dia para 90 g.kg<sup>-1</sup>. O exercício físico intenso e prolongado realizado após o jejum ou uma dieta pobre em carboidratos resulta em diminuição da *performance* e da glicemia, o que representa um dos principais fatores de fadiga<sup>16,27,41,52</sup>.

A produção de glicose hepática durante o exercício após diferentes dietas demonstrou uma taxa 50% superior de liberação de glicose após uma dieta rica em carboidratos, quando comparada a uma dieta pobre neste tipo de nutriente. Mais de 50% da glicose liberada após a ingestão de uma dieta pobre em carboidratos foram devidos à neoglicogênese, enquanto em indivíduos submetidos a dietas ricas em carboidratos, 93% da glicose liberada pelo fígado foram devidos à glicogenólise e apenas 7% foram provenientes do processo de neoglicogênese<sup>27,50</sup>.

## ► Alterações no metabolismo de carboidratos no músculo esquelético induzidas pelo treinamento de endurance

O treinamento de *endurance* resulta em uma diminuição da dependência do glicogênio muscular, do glicogênio hepático e da glicose sanguínea durante o exercício realizado na mesma intensidade absoluta, com um concomitante aumento da oxidação de lipídios (Figura 10.14). Esses efeitos do treinamento de *endurance* são menores em magnitude, ou menos aparentes, quando o exercício é realizado na mesma intensidade relativa<sup>24</sup>.

O mecanismo relacionado à diminuição da utilização de glicose no tecido muscular durante o exercício físico submáximo em indivíduos treinados não é completamente conhecido. Teoricamente, duas diferentes possibilidades existem. O treinamento primariamente diminuiria o metabolismo da glicose, o qual, em uma situação de inalteração da capacidade de transporte de glicose através da membrana plasmática da célula muscular, acarretaria acúmulo de G-6-P, que inibiria a atividade da enzima hexocinase, o que resultaria em acúmulo de glicose livre intramuscular. Desse modo, a diminuição da utilização de glicose aconteceria devido ao menor gradiente de concentração de glicose entre o plasma e a célula muscular. Contudo, o acúmulo de glicose ou G-6-P não tem sido observado em músculos de indivíduos treinados comparados com indivíduos não treinados durante o exercício. Uma segunda possibilidade é que o treinamento primariamente diminuiria a translocação de GLUT4 para o sarcolema induzida pela contração muscular. Esse fato resultaria em diminuição da capacidade de transporte de glicose sarcolemal durante o exercício físico no músculo treinado, o que justificaria a ausência de acúmulo de glicose e G-6-P neste músculo<sup>18,21,25,32,33</sup>.



**Figura 10.14** Oxidação de carboidratos e lipídios durante exercício submáximo em indivíduos não treinados (*linha tracejada*) e treinados (*linha contínua*). VO<sub>2</sub>máx = consumo máximo de oxigênio. Modificada de Holloszy *et al.*<sup>24</sup>.

Richter *et al.*<sup>25</sup> verificaram que o treinamento aumentou em 70% o conteúdo total muscular de GLUT4, enquanto nenhuma alteração ocorreu no músculo não treinado. No repouso, a captação de glicose foi similar tanto no músculo treinado quanto no não treinado. Não obstante, a captação de glicose durante o exercício foi 35% menor no músculo treinado quando comparado ao músculo não treinado. Além disso, o conteúdo de GLUT4 sarcolemal foi similar no repouso, ao passo que, durante o exercício, este foi 60% maior no músculo não treinado em relação ao treinado. Esses resultados demonstram que o mecanismo envolvido no menor aumento da captação de glicose induzida pela contração muscular em músculos treinados, quando comparados àqueles não treinados, em exercícios de mesma sobrecarga submáxima absoluta, está relacionado à diminuição da translocação de GLUT4 para o sarcolema induzida pelo exercício, o que ocasiona diminuição da capacidade de transporte de glicose. Esse fato ocorre apesar do estoque muscular de GLUT4 ser maior em músculos treinados, o que indica que o treinamento de *endurance* substancialmente diminui a fração do *pool* de GLUT4 intramuscular, que é translocada para o sarcolema durante o exercício submáximo.

O treinamento de *endurance* também promove alterações relacionadas à atividade de enzimas citosólicas e mitocôndrias presentes no tecido muscular. A atividade da PFK apresenta-se inalterada ou diminuída com o treinamento de *endurance*. Lomstrand *et al.*<sup>45</sup> demonstraram diminuição de 30% da atividade da PFK com o treinamento em indivíduos que, concomitantemente, apresentaram aumento de 90% da atividade da enzima oxoglutarato desidrogenase (ciclo de Krebs). As alterações diferenciais na atividade das enzimas PFK e oxoglutarato desidrogenase refletem o aumento da produção de ATP, a partir do metabolismo aeróbico, e a diminuição da dependência de geração de energia oriunda do metabolismo

anaeróbico em atletas de *endurance*. A tendência de aumento da concentração de enzimas oxidativas com o treinamento de *endurance* é paralela ao aumento do  $\text{VO}_2\text{máx}$ , ao aumento da capacidade de executar um exercício submáximo prolongado, à menor taxa de utilização de glicogênio, ao aumento do tamanho e número de mitocôndrias e à maior utilização relativa de lipídios, que é caracterizada por um menor quociente respiratório durante o exercício. Aliado a esse fato, verifica-se que após um período de treinamento, a formação de lactato durante o exercício submáximo na mesma carga relativa (expressa como % do  $\text{VO}_2\text{máx}$ ) é menor. A redução na formação de lactato após o treinamento pode ser decorrente tanto do aumento da utilização de lipídios quanto da diminuição da fração de piruvato convertida em lactato. Nessa última situação, o aumento da oxidação de piruvato pela mitocôndria aumenta a sua taxa de remoção, mas, igualmente, um aumento na capacidade mitocondrial de oxidar NADH também diminui a formação de lactato<sup>4,36</sup>.

## ► Proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina, metabolismo de carboidratos e exercício físico

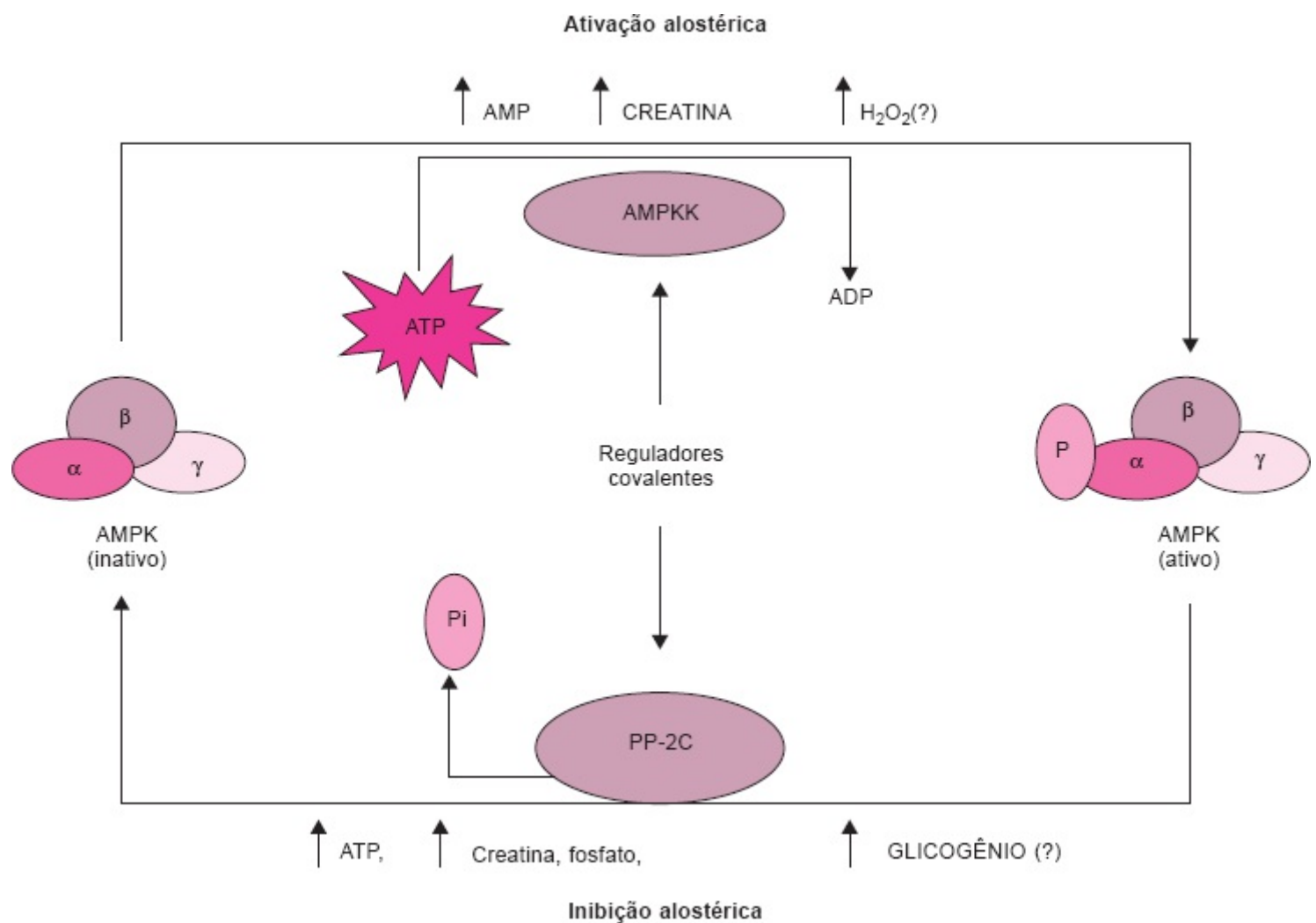
A proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*) é um membro de uma família de proteínas cinases sensíveis a metabólitos, que atua como um “medidor” de combustível metabólico intracelular. AMPK é uma proteína ubíqua, heterotrimérica, que apresenta uma subunidade catalítica  $\alpha$  e duas subunidades regulatórias  $\beta$  e  $\gamma$ , as quais existem em múltiplas isoformas e são necessárias para a completa atividade enzimática<sup>21</sup>.

A AMPK é rapidamente ativada por condições que causem diminuição do estado energético celular, tais como isquemia, hipoxia, inibição farmacológica da glicólise e da fosforilação oxidativa e choque térmico. A capacidade da AMPK de funcionar como um “medidor” de combustível metabólico durante essas condições é decorrente da sua acurada regulação intracelular (Figura 10.15). *In vitro*, a AMPK pode ser ativada alostericamente pelo AMP e também por fosforilação da subunidade catalítica  $\alpha$ , que é mediada por uma cinase da AMPK (AMPKK). A ligação do AMP à AMPK, possivelmente na subunidade  $\gamma$ , favorece o aumento da atividade da AMPK por torná-la um melhor substrato para a fosforilação mediada pela AMPKK e um pior substrato para a desativação mediada por uma proteína fosfatase-2C (PP-2C). Uma vez que esses efeitos de ativação mediados pelo AMP podem ser contrapostos por uma alta concentração de ATP, o sistema AMPK responde a alterações na razão intracelular AMP/ATP<sup>53,54</sup>. Conforme demonstrado na Figura 10.15, a AMPK pode ser alostericamente ativada por aumento na razão creatina/fosfocreatina e inibida por aumento na concentração de glicogênio por um mecanismo ainda não conhecido. Substâncias envolvidas no estresse oxidativo associado ao exercício, como peróxido de hidrogênio, podem também ativar a AMPK, possivelmente por alterar a razão celular AMP/ATP<sup>54</sup>.

Dependendo da intensidade do exercício físico, significantes aumentos nas razões AMP/ATP e creatina/fosfocreatina podem ocorrer dentro da fibra muscular. Essas alterações no estado energético celular atuam como um estímulo fisiológico para ativar a AMPK no músculo esquelético durante o exercício. Em humanos, a ativação da AMPK tem sido demonstrada em músculo esquelético tanto durante o exercício de intensidade moderada e duração prolongada quanto durante o exercício de alta intensidade e curta duração (30 s), evidenciando o quão

rapidamente pode ser ativada a AMPK pelo exercício físico<sup>54,55</sup>.

A atividade da AMPK está também relacionada ao tipo de fibra muscular estudado. Em um estudo que avaliou a atividade da AMPK em fibras vermelhas e brancas de músculo quadríceps após uma sessão de corrida em várias intensidades, foi verificado que a atividade da AMPK no quadríceps vermelho aumentou progressivamente com a intensidade do exercício para valores aproximadamente 2 vezes superiores àqueles observados na condição basal. Ao mesmo tempo, não foi verificada alteração da atividade da AMPK no quadríceps branco. Cabe ressaltar que, nesse estudo, o padrão de atividade da AMPK no músculo vermelho e branco foi diretamente relacionado à depleção de glicogênio muscular<sup>54</sup>.



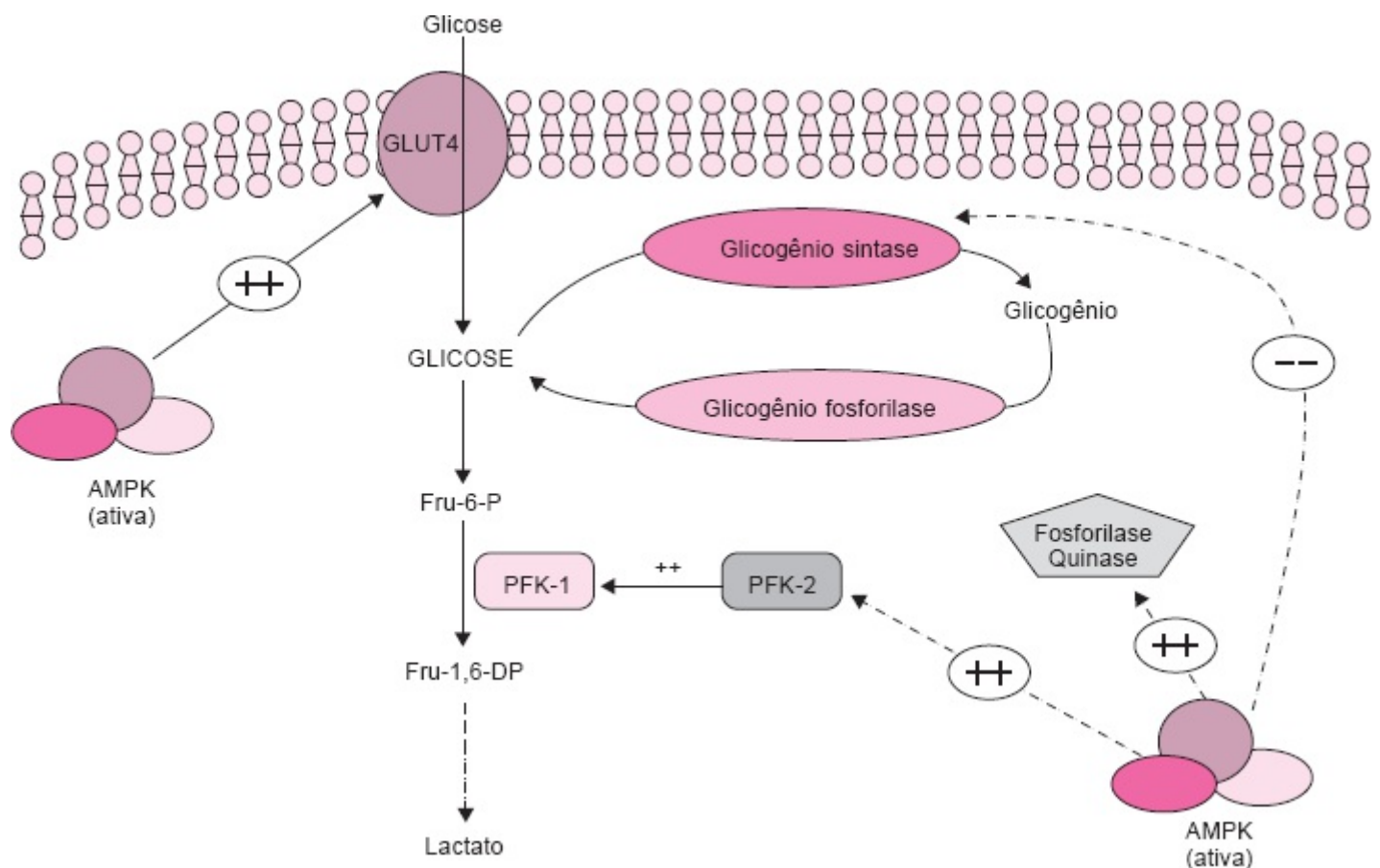
**Figura 10.15** A atividade da proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) é precisamente regulada por meio de uma combinação de mecanismos alostéricos e covalentes. A AMPK pode ser covalentemente ativada pela fosforilação da subunidade  $\alpha$  pela enzima cinsase da AMPK (AMPKK) e também alostericamente ativada pelo monofosfato de adenosina (AMP), pela creatina e, possivelmente, pelo peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Por outro lado, a AMPK pode ser desativada pela desfosforilação mediada por proteínas fosfatases, como a fosfatase-2C (PP-2C), ou desativada alostericamente por meio do aumento da concentração intracelular de trifosfato de adenosina (ATP), fosfocreatina e também pelo glicogênio por um mecanismo desconhecido.  $\uparrow$  = aumento; ADP = difosfato de adenosina; Pi = fosfato inorgânico. Modificada de Aschenbach *et al.*<sup>53</sup>.



A AMPK contribui para a regulação da captação de glicose pelo músculo esquelético, músculo cardíaco e adipócitos, uma vez que esta proteína promove o aumento da captação muscular de glicose, por estimular a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática, ao mesmo tempo que induz a transcrição do gene que codifica a proteína GLUT4<sup>56</sup>.

O exercício físico ou a contração muscular induzida experimentalmente provocam o aumento da captação de glicose pelo tecido muscular, de modo similar ao efeito induzido pela insulina sobre este tecido. O exercício físico e a insulina aumentam a captação de glicose tecidual por mecanismos distintos, e a AMPK medeia parcialmente a resposta induzida pelo exercício<sup>55</sup>.

Apesar de representativas evidências científicas demonstrarem que a AMPK promove o aumento da captação de glicose em músculo esquelético durante o processo de contração, a função da AMPK sobre o metabolismo de carboidrato não está completamente elucidada. A concentração de lactato no sangue é significativamente aumentada após o tratamento *in vivo* de animais com um ativador farmacológico da AMPK, aliado ao fato do saldo de liberação de lactato pelo músculo esquelético ser elevado em músculos esqueléticos perfundidos *in situ* ou quando incubados *in vitro* com o ativador da AMPK. Esses resultados sugerem que a ativação da AMPK de alguma forma regula o metabolismo da glicose e/ou glicogênio. Além disso, estudos realizados em tecidos musculares e em outros tecidos sugerem que a AMPK possa também promover a degradação do glicogênio por meio da inibição da enzima glicogênio sintase e da fosforilação da enzima fosforilase cinase – a efetora imediata da enzima glicogênio fosforilase –, ao mesmo tempo que estimula o fluxo da via glicolítica pela ativação da enzima PFK-2 (Figura 10.16)<sup>54–56</sup>.



**Figura 10.16** Esquema proposto da proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) no



metabolismo de carboidratos. A AMPK apresenta uma função bem caracterizada quanto ao aumento da captação de glicose pelo tecido muscular (*linhas contínuas*). Controvérsias (*linhas pontilhadas*) existem sobre o papel da AMPK poder promover a degradação de carboidratos por meio da inibição da enzima glicogênio sintase e da fosforilação da fosforilase cinase – o efetor imediato de glicogênio fosforilase –, ao mesmo tempo em que promove o fluxo da via glicolítica pela ativação da enzima fosfofrutocinase 2 (PFK-2). ++ = ativação; -- = inibição; Fru = frutose; GLUT = transportador de glicose. Modificada de Aschenbach *et al.*<sup>53</sup>.

## ► Ingestão de carboidratos e performance

Frequentemente, as diretrizes relacionadas à alimentação de atletas e indivíduos fisicamente ativos são expressas em porcentagens no que concerne à participação de cada macronutriente em relação ao valor energético total ingerido, o que pode representar um fator de confusão no contexto da orientação nutricional. Por exemplo, uma dieta contendo 50% do valor calórico total na forma de carboidrato pode representar uma grande quantidade de carboidratos consumida quando referida à dieta de um triatleta ou ciclista, os quais consomem cerca de 6.000 kcal/dia; por outro lado, pode conter pequena quantidade de carboidrato na dieta de um praticante de atletismo que ingere 2.000 kcal/dia. Desse modo, recomenda-se que a necessidade diária de ingestão de carboidratos seja expressa como segue: ingestão de carboidratos (g)/massa corporal (kg)/dia. Como orientação geral, recomenda-se a ingestão de<sup>13</sup>:

- De 5 a 7 g de carboidrato/kg/dia durante o treinamento de intensidade moderada
- De 7 a 10 g de carboidrato/kg/dia durante o treinamento intenso e prolongado
- Atletas de *endurance* engajados em programas de treinamento exaustivos devem aumentar a ingestão de carboidratos para 10 a 13 g de carboidrato/kg/dia quando o treinamento ocorrer diariamente, uma vez que esta ingestão possibilita a repleção dos estoques de glicogênio, apesar desses poderem ser depletados em uma sessão de treinamento.

## ■ Antes do exercício

Diferentemente dos efeitos benéficos da ingestão de carboidratos durante o exercício prolongado, a eficácia da ingestão de carboidratos 30 a 60 min antes do exercício não está totalmente elucidada, uma vez que esta intervenção nutricional tem apresentado aumento, diminuição<sup>57</sup>, ou ausência de efeitos sobre a utilização de glicogênio muscular<sup>58,59</sup> ao mesmo tempo que se observa aumento<sup>59,60</sup>, diminuição<sup>61</sup> ou ausência de efeitos<sup>58</sup> sobre a *performance*. Os diferentes resultados observados na literatura provavelmente são decorrentes do tempo de ingestão da refeição, da quantidade de carboidrato ingerido, ou do grau pelo qual a refeição pré-exercício altera a resposta insulinêmica e glicêmica. Em relação a esse último aspecto, verifica-se que quando a refeição pré-exercício é quantificada de acordo com o seu índice glicêmico (IG), os resultados são contraditórios. Alguns estudos<sup>61</sup>, mas não todos<sup>58,59</sup>, observaram que a ingestão de uma refeição pré-exercício com baixo IG reduz a oxidação de carboidratos quando comparada com a ingestão de uma refeição com alto IG. Desse modo, evidencia-se a necessidade de outros estudos que avaliem a hipótese na qual a ingestão pré-exercício de alimentos com baixo IG possa ser vantajosa durante o exercício por reduzir a oxidação de carboidratos.

Diversos estudos têm avaliado o efeito do IG dos alimentos sobre o metabolismo e a *performance* quando consumidos em diferentes momentos antes do exercício prolongado, sendo que alguns estudos demonstraram melhora da *performance* quando alimentos de baixo IG foram consumidos antes do exercício<sup>62</sup>. Thomas *et al.*<sup>61</sup> estudaram oito ciclistas treinados, os quais pedalarão até a exaustão a 65 a 70% VO<sub>2</sub>máx. Uma hora antes do início do exercício, os indivíduos ingeriram diferentes porções de carboidratos: lentilha (baixo IG), batata (alto IG), glicose e água, sendo que cada refeição fornecia 1 g de carboidrato por quilograma de massa corporal, com exceção da água. A glicemia e a insulinemia aos 30 e 60 min após a ingestão do alimento com baixo IG foram significativamente menores em comparação àquelas de alto IG. A concentração de ácidos graxos livres plasmáticos foi maior após a ingestão de água, seguida pelo alimento de baixo IG e, posteriormente, pela glicose e o alimento de alto IG. Cabe ressaltar que o tempo de tolerância ao esforço físico foi 20 min maior no grupo que ingeriu o alimento com baixo IG em comparação ao grupo que ingeriu o alimento com alto IG. Desse modo, verificou-se menor hiperglicemia e hiperinsulinemia pós-prandial após o consumo de alimentos com baixo IG em comparação àqueles com alto IG. Tais respostas metabólica e hormonal promovem uma concentração mais estável de glicose no sangue e mantêm a concentração de ácidos graxos livres plasmáticos mais elevada durante o exercício em relação à ingestão do alimento com alto IG. Além disso, os autores sugeriram que a ingestão de alimentos com baixo IG antes do exercício poderia melhorar a *performance*, por meio do efeito poupador sobre o conteúdo de glicogênio.

Em outro estudo<sup>63</sup>, foi verificado o efeito, sobre a *performance*, da ingestão de uma refeição com baixo IG 30 min antes do exercício. Nesse estudo<sup>63</sup>, 10 ciclistas pedalarão durante 2 h a 70% VO<sub>2</sub>máx, seguido por um teste de exaustão a 100% VO<sub>2</sub>máx, como um meio de avaliar o esforço máximo subsequente ao exercício. Uma refeição com IG de moderado a alto ou uma refeição com IG baixo foi ingerida 30 min antes do exercício. A quantidade de carboidrato fornecida em ambas as refeições foi equivalente a 1,5 g por quilograma de massa corporal. O tempo até a exaustão foi significativamente maior (59%) no grupo com IG baixo (207 s) em relação ao grupo com IG de moderado a alto (130 s). Os autores concluíram que a ingestão de uma refeição com baixo IG pré-exercício pode positivamente influenciar a *performance* máxima imediatamente após a realização de um exercício prolongado. Dentre as causas desse resultado, destaca-se a manutenção de concentrações maiores de glicose no sangue ao final das 2 h de exercício a 70% VO<sub>2</sub>máx, em decorrência da ingestão de uma refeição com baixo IG, quando os resultados são comparados àqueles da refeição com alto IG.

Contudo, apesar da melhora de desempenho ser evidenciada quando alimentos com baixo IG são ingeridos antes do exercício, alguns estudos não têm demonstrado melhora da *performance* quando compararam o consumo de alimentos com baixo e alto IG. Em um estudo realizado por Febbraio *et al.*<sup>64</sup>, oito ciclistas bem treinados pedalarão a 70% VO<sub>2</sub>máx durante 120 min, seguido por um teste de *performance* com duração de 30 min. Esse protocolo de exercício foi precedido pela ingestão de uma refeição com alto IG, baixo IG ou placebo 30 min antes do início do exercício. A refeição com alto IG resultou em elevação da glicemia posteriormente à ingestão, subsequente diminuição desta no início do exercício (aos 15 e 30 min) e menor concentração de ácidos graxos livres plasmáticos durante o exercício em relação às demais intervenções. Além disso, a oxidação de carboidratos foi maior durante o exercício e houve maior tendência de utilização de glicogênio no grupo que ingeriu uma refeição com alto IG em relação aos outros grupos. Todavia, a ingestão de carboidrato pré-exercício, independentemente do IG, não teve

efeito sobre o teste de *performance* após 120 min de exercício submáximo. Nesse estudo, demonstrou-se que a ingestão pré-exercício de uma refeição com alto IG, mas não baixo IG, resulta em hiperinsulinemia, que aumenta a captação de glicose e diminui a disponibilidade de ácidos graxos livres plasmáticos, o que resulta em aumento da taxa de oxidação de carboidratos durante o exercício.

As respostas glicêmicas durante o exercício precedido pela ingestão de carboidratos são determinadas por diversos fatores. Estes incluem:

- Os efeitos estimulatórios combinados da insulina e da atividade contrátil sobre a captação muscular de glicose
- O equilíbrio dos efeitos inibitórios e estimulatórios da insulina e das catecolaminas, respectivamente
- A liberação hepática de glicose
- A absorção intestinal da glicose a partir do carboidrato ingerido.

Em relação a esse contexto, destaca-se a ocorrência de hipoglicemia de rebote em indivíduos suscetíveis – causada pela ingestão de carboidratos 30 a 60 min antes do exercício –, a qual não parece estar relacionada com a sensibilidade à insulina ou à intensidade do exercício. A etiologia da hipoglicemia de rebote permanece desconhecida e a suscetibilidade para esta condição deve ser determinada de modo individual, uma vez que não existem indicadores evidentes relacionados à suscetibilidade para hipoglicemia durante o exercício<sup>41</sup>.

O aumento da ingestão de carboidratos para aproximadamente 10 g/kg de massa corporal nos dias que antecedem uma competição promove aumento dos estoques de glicogênio muscular e está associado ao aumento da *performance* em eventos com duração  $\geq 90$  min. Além disso, a ingestão de uma refeição rica em carboidrato (cerca de 200 a 300 g) após um jejum noturno e 3 a 4 h antes do exercício aumenta a concentração de glicogênio hepático e muscular e está associada à melhora do desempenho. O aumento da concentração de glicogênio muscular pré-exercício é um das explicações para o aumento do desempenho. Alternativamente, em razão de as concentrações de glicogênio hepático serem substancialmente reduzidas após um jejum noturno, a ingestão de carboidratos pode aumentar estas reservas e contribuir, juntamente com o carboidrato ingerido durante o exercício, para a manutenção da glicemia e melhora da *performance*<sup>65–67</sup>. Todavia, outros estudos não têm demonstrado efeitos benéficos da ingestão elevada de carboidratos 4 h antes do exercício sobre a *performance*<sup>68</sup>.

Sherman *et al.*<sup>69</sup> estudaram indivíduos treinados moderadamente, os quais receberam 0,6, 2 ou 4,5 g de carboidrato líquido por quilograma de peso, 4 h antes de realizarem 95 min de exercício intermitente em ciclismo, o qual foi seguido de um teste de desempenho. Esses autores observaram que a ingestão de 4,5 g de carboidrato líquido por quilograma de peso (total de 312 g de carboidratos, sendo 70% de maltodextrina, 15% de glicose e 15% de sacarose) aumentou a *performance* em 15%, provavelmente pelo aumento da oxidação de carboidratos. Wright *et al.*<sup>70</sup> verificaram os efeitos da ingestão de carboidratos pré-exercício em nove ciclistas treinados. Os indivíduos pedalarão a 70% do  $\text{VO}_2\text{máx}$  até a exaustão, com 3 min de exercício de alta intensidade a cada 45 min. Os indivíduos consumiram 5 g de maltodextrina/kg de peso corporal, 3 h antes do exercício. A ingestão de carboidratos pré-exercício aumentou em 18% o tempo de

tolerância ao esforço em relação aos indivíduos do grupo-placebo. É relevante ressaltar que nesses estudos<sup>69,70</sup> o quociente respiratório tipicamente declinou de 0,9 para 0,81 nos grupos-placebo e a glicemia diminuiu para 58 mg/dl. Por outro lado, nos indivíduos que ingeriram carboidrato pré-exercício, o quociente respiratório permaneceu acima de 0,85 e a concentração sanguínea de glicose não apresentou diminuição significativa.

### **Dieta de supercompensação de glicogênio**

Cabe ressaltar a utilização de uma estratégia para aumentar a concentração de glicogênio no período pré-competição, que é denominada dieta de supercompensação de glicogênio. Essa manipulação nutricional é realizada na última semana de treinamento que antecede a competição. Durante os 6 dias que antecedem a competição, o tempo de treinamento é de 90 min, 40 min, 40 min, 20 min, 20 min e repouso, respectivamente, sendo a intensidade de treinamento de aproximadamente 75% do  $\text{VO}_2\text{máx}$ . Nos primeiros 3 dias do protocolo de supercompensação, a ingestão de carboidratos é reduzida para 250 a 300 g/dia – considerando-se um indivíduo de 70 kg – e, nos dias subsequentes, a ingestão de carboidratos é aumentada para 600 g/dia. Essa manipulação nutricional proporciona aumento de 20 a 40% no conteúdo de glicogênio muscular, o que promove uma melhora do rendimento em exercícios de intensidade média a alta<sup>4,39</sup>.

### **■ Durante o exercício**

Estudos das décadas de 1980 e 1990 claramente demonstraram que a ingestão de carboidratos aumenta o desempenho em atividades de *endurance*, que são limitadas pelo estoque endógeno de carboidrato. Sendo assim, a ingestão de carboidratos que visa efetivamente aumentar a *performance* deve ocorrer preferencialmente em exercícios com duração  $\geq 90$  min e intensidade  $\geq 70\%$  do  $\text{VO}_2\text{máx}$ <sup>70,71</sup>.

O papel da suplementação com carboidratos sobre o aumento de *performance* durante o exercício foi inicialmente relacionado ao seu efeito poupador de glicogênio muscular, ou seja, de diminuir a taxa de glicogenólise muscular devido ao aumento da oxidação da glicose sanguínea. Contudo, estudos demonstraram que a ingestão de carboidratos durante o exercício a 70% do  $\text{VO}_2\text{máx}$  até a exaustão não alterou o modelo de depleção dos estoques de glicogênio. Essa evidência sugere que a ingestão de carboidratos retarda significativamente a ocorrência de fadiga devido à elevada taxa de oxidação de carboidratos decorrente da disponibilidade adequada de glicose sanguínea nas etapas finais do exercício<sup>51,70</sup>.

Uma suplementação com carboidratos que forneça de 40 a 65 g de carboidratos por hora mantém a concentração sanguínea de glicose e, positivamente, influencia o desempenho em exercícios de *endurance*. Além disso, observa-se que a ingestão de glicose, sacarose e maltodextrina durante o exercício apresenta efeitos positivos equivalentes sobre o desempenho<sup>8,51,70</sup>.

A glicose exógena é oxidada em uma taxa máxima de até 1 g/min, enquanto os outros dois monossacarídeos, frutose e galactose, são oxidados em taxas muito inferiores durante o exercício. Esse fato decorre de a frutose e a galactose serem convertidas em glicose no fígado antes que estes açúcares possam ser metabolizados<sup>66</sup>.

As taxas de oxidação de carboidratos exógenos (como maltose, sacarose e maltodextrina) são comparáveis àsquelas da glicose. O amido que contém uma quantidade relativamente alta de amilopectina é rapidamente digerido e absorvido, enquanto aquele com um elevado conteúdo de

amilose apresenta uma taxa relativamente baixa de hidrólise. Portanto, a amilopectina ingerida é oxidada em altas taxas – da mesma forma que a glicose –, enquanto a amilose é oxidada em uma taxa muito baixa<sup>66</sup>.

Em resumo, os carboidratos exógenos podem ser divididos em duas categorias, de acordo com a taxa pela qual são oxidados durante o exercício físico. Um grupo é oxidado em taxas relativamente altas, de até cerca de 1 g/min, e o outro grupo é oxidado em taxas menores, com valores até cerca de 0,6 g/min.

Portanto, verifica-se que a taxa máxima na qual um único tipo de carboidrato pode ser oxidado é de aproximadamente 1 g/min. Além disso, ressalta-se que essa taxa máxima de oxidação de carboidrato exógeno pode ser obtida quando a ingestão deste carboidrato em particular for de cerca de 1 a 1,2 g/min. Isso significa que atletas devem ingerir aproximadamente 60 a 70 g de carboidratos por hora para uma ótima oferta deste nutriente. A ingestão superior a esses valores não resulta em maiores taxas de oxidação do carboidrato isolado ingerido e, por outro lado, provavelmente esteja associada a desconforto intestinal<sup>65</sup>.

De outra forma, os resultados de estudos com ingestão de diferentes tipos de carboidratos associados em uma mesma solução demonstram que essa estratégia resulta em maior taxa de oxidação do carboidrato exógeno quando comparada com a ingestão de uma quantidade isoenergética de glicose. A quantidade cumulativa de carboidrato exógeno oxidado foi 21% maior com a ingestão de glicose e frutose em comparação à ingestão isolada de glicose<sup>72</sup>. Essa maior taxa de oxidação de carboidrato exógeno a partir da ingestão de glicose associada à frutose está relacionada aos diferentes mecanismos de transporte através do epitélio intestinal para glicose (SGLT1) e frutose (GLUT5). Corroborando esse fato, Jentjens *et al.*<sup>73</sup> demonstraram, em um estudo com ciclistas que pedalarão durante 120 min (63% VO<sub>2</sub>máx), que a ingestão de glicose em uma taxa de 1,8 g/min resultou em uma taxa máxima de oxidação de carboidrato exógeno de 0,83 g/min, enquanto a ingestão de uma solução isoenergética contendo frutose (0,6 g/min) juntamente com glicose (1,2 g/min) resultou em uma taxa de oxidação de carboidrato exógeno de 1,26 g/min, o que representou um valor 55% superior àquele observado a partir da ingestão de 1,8 g/min de glicose. Em outro estudo, Jentjens *et al.*<sup>74</sup> verificaram a taxa de oxidação de carboidrato exógeno a partir de uma mistura de glicose, frutose e sacarose. Oito ciclistas treinados pedalarão durante 150 min a 62% do VO<sub>2</sub>máx e consumiram água ou duas diferentes soluções com carboidratos, uma das quais forneceu 2,4 g/min de glicose, enquanto a outra (MIX) forneceu 1,2 g/min de glicose, 0,6 g/min de frutose e 0,6 g/min de sacarose; ou seja, 2,4 g de carboidratos por minuto. A taxa máxima de oxidação de carboidrato exógeno observada a partir da ingestão do MIX (1,7 g/min) foi 44% superior àquela do grupo que ingeriu apenas glicose (1,18 g/min). Ao mesmo tempo, verificou-se que a oxidação de carboidrato endógeno foi significativamente menor no grupo MIX (0,76 g/min) em relação ao grupo que ingeriu apenas glicose (1,05 g/min).

## ■ Pós-exercício

A rápida ressíntese das reservas de carboidrato endógeno do organismo durante as horas subsequentes à realização do exercício representa um ponto crítico para atletas engajados em diversas atividades em um único dia. Quando as reservas de glicogênio muscular são depletadas, a glicose ingerida não utilizada pelo leito esplâncnico contribui preferivelmente para a ressíntese do glicogênio muscular<sup>46,47,75</sup>.



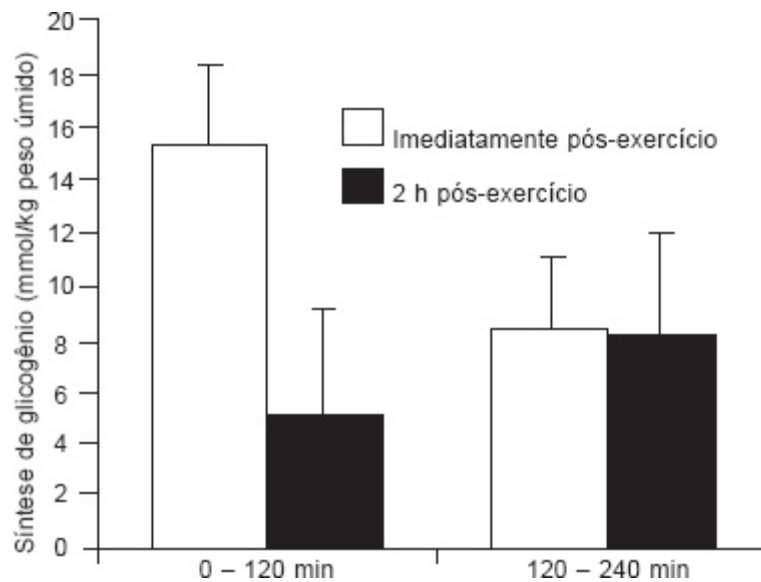
A repleção do glicogênio muscular pós-exercício ocorre em duas fases distintas. Na primeira fase (30 a 60 min pós-exercício), tanto a permeabilidade da membrana plasmática da célula muscular à glicose quanto a atividade da enzima glicogênio sintetase apresentam-se elevadas e, consequentemente, a ressíntese de glicogênio ocorre de maneira rápida. Cabe ressaltar que a primeira fase, que se inicia imediatamente após o término do exercício, é caracterizada por mecanismos independentes de insulina. Diferentemente, a segunda fase é muito mais lenta, é dependente de insulina e prossegue até que a concentração de glicogênio esteja próxima dos valores normais (geralmente dentro de 24 h)<sup>47,76</sup>.

### **Tempo de ingestão**

A enzima glicogênio sintetase apresenta aumento de aproximadamente 50% da sua atividade até 2 h após o término do exercício. Desse modo, o início da ingestão de carboidratos preferivelmente após o término do exercício reduz o tempo total de ressíntese de glicogênio. Quando a ingestão de carboidratos é realizada apenas 2 h após o término do exercício físico, a concentração de glicogênio é 45% menor, comparada com a ingestão da mesma quantidade de carboidrato realizada imediatamente após o exercício. A média de taxa de ressíntese de glicogênio nas 2 h após o término do exercício é de 3 a 4 mmol/kg de peso úmido/h quando o carboidrato é ingerido após 2 h; e 5 a 6 mmol/kg de peso úmido/h quando o carboidrato é ingerido imediatamente após o exercício<sup>47</sup>. Contudo, cabe ressaltar que a ingestão de carboidrato imediatamente após o exercício é relevante em relação à ressíntese de glicogênio em situações nas quais o intervalo entre as sessões de exercício é de apenas 4 a 8 h, enquanto essa intervenção pode apresentar menor impacto sobre períodos de recuperação maiores.

Ivy *et al.*<sup>46</sup> demonstraram que a ingestão de uma solução de carboidratos (70% de maltodextrina, 15% de glicose e 15% de sacarose), 2 h após o término do exercício, acarretou em uma ressíntese de glicogênio 47% mais lenta – avaliada durante o período de 4 h pós-exercício – em relação à mesma ingestão quando realizada imediatamente após o término do exercício (Figura 10.17). Além disso, Blom *et al.*<sup>77</sup> demonstraram que a taxa de ressíntese de glicogênio muscular foi similar a partir da ingestão de sacarose ou glicose, porém, a ingestão isolada de frutose provocou uma taxa 50% menor de ressíntese de glicogênio muscular. Diferentemente do estudo de Ivy *et al.*<sup>46</sup>, que avaliou a taxa de síntese de glicogênio muscular durante um período de 4 h pós-exercício, Parkin *et al.*<sup>78</sup> não verificaram diferenças no estoque de glicogênio muscular após 8 e 24 h de recuperação a partir do exercício exaustivo prolongado em indivíduos que iniciaram a ingestão de alimentos ricos em carboidratos (com alto IG) imediatamente após ou 2 h pós-exercício.





**Figura 10.17** Efeito do momento da ingestão de carboidrato sobre a ressíntese de glicogênio muscular. Modificada de Ivy *et al.*<sup>46</sup>.

De modo geral, quando o intervalo entre as sessões de exercício é curto ( $< 8$  h), o atleta deve maximizar o tempo de recuperação efetiva por meio do início da ingestão de carboidrato imediatamente após o exercício. Contudo, quando períodos de recuperação mais prolongados estão disponíveis, atletas podem escolher o seu plano de refeições preferido, desde que a quantidade total recomendada de carboidratos seja ingerida<sup>76</sup>.

### Quantidade

O fator dietético mais relevante que afeta o estoque de glicogênio é a quantidade de carboidrato consumida. Resultados a partir de estudos que têm monitorado o estoque de glicogênio muscular após 24 h de recuperação, a partir de uma sessão de exercício capaz de depletar os estoques de glicogênio, demonstram que há uma relação direta e positiva entre a quantidade de carboidrato da dieta e o estoque de glicogênio pós-exercício, ao menos até que a capacidade máxima de estoque muscular tenha sido alcançada<sup>76</sup>.

A mais alta taxa de síntese de glicogênio muscular tem sido relatada quando grandes quantidades de carboidrato (1 a 1,85 g/kg/h) são consumidas imediatamente após o exercício, em intervalos de 15 a 60 min, e por até 5 h pós-exercício. O retardo da ingestão de carboidrato por diversas horas pós-exercício pode acarretar a diminuição de cerca de 50% na taxa de síntese de glicogênio muscular. Van Loon *et al.*<sup>79</sup> verificaram que o aumento da taxa de ingestão de carboidratos de 0,8 para 1,2 g/kg/h resultou em maior taxa de síntese de glicogênio muscular. Nesse estudo, suplementos com carboidratos foram fornecidos em intervalos de 30 min, enquanto em outros estudos, nos quais nenhuma diferença foi observada na taxa de síntese de glicogênio com o aumento da ingestão de carboidrato, o fornecimento de carboidrato ocorreu em intervalos de 2 h. Desse modo, tem sido sugerido que suplementos de carboidratos fornecidos em intervalos de 2 h possam não adequadamente aumentar e manter a glicemia e a insulinemia durante 2 h, o que poderia explicar a discrepância entre os resultados oriundos de alguns estudos. Conclui-se que taxas máximas de síntese de glicogênio ocorrem com uma ingestão de carboidratos de cerca de 1,2 g/kg/h, oferecida a intervalos regulares durante as primeiras 5 h de exercício.

### Forma do carboidrato

A ingestão de carboidratos na forma líquida ou sólida imediatamente e 2 h pós-exercício não acarreta diferença sobre a síntese de glicogênio pós-exercício. Portanto, pode-se concluir que alimentos ricos em carboidratos (com alto IG) na forma líquida ou sólida são igualmente efetivos em fornecer carboidratos para a síntese de glicogênio muscular pós-exercício. Porém, cabe ressaltar que suplementos de carboidratos na forma líquida são esvaziados mais rapidamente a partir do estômago, e são mais facilmente digeridos do que aqueles na forma sólida. Além disso, deve ser notado que nos estudos que avaliaram o efeito da forma do carboidrato, a taxa de ingestão de carboidrato foi relativamente baixa (0,75 a 0,85 g/kg/h). Desse modo, não pode ser excluída a hipótese de que quando grandes quantidades de carboidratos são consumidas, a forma líquida pode resultar em maior taxa de síntese de glicogênio do que a forma sólida. Cabe destacar que a forma líquida é frequentemente recomendada para atletas, uma vez que a oferta e a absorção de fluidos são mais rápidas a partir de uma solução (em comparação ao alimento sólido) e, consequentemente, resulta em melhor reidratação do indivíduo<sup>47</sup>.

### ***Tipo de carboidrato***

Uma vez que o estoque de carboidrato é influenciado tanto pela insulina quanto pelo rápido fornecimento de glicose, conclui-se que os alimentos fontes de carboidrato com moderado a alto IG são indicados para aumentar os estoques de glicogênio pós-exercício. Estudos têm demonstrado menores taxas de síntese de glicogênio quando a ingestão de frutose (baixo IG) é comparada com a de glicose (alto IG). Isto é possivelmente decorrente da menor taxa de absorção da frutose no intestino, aliado ao fato de que a frutose precisa ser convertida em glicose no fígado, antes que este monossacarídeo possa ser metabolizado pelo músculo esquelético, sendo esta conversão hepática caracterizada como um processo relativamente lento. Desse modo, quando altas taxas de síntese de glicogênio muscular são necessárias, a ingestão de glicose é preferível à de frutose. Todavia, a frutose pode ser mais vantajosa em relação à ressíntese de glicogênio hepático, uma vez que se verificou que a infusão de frutose resulta em maior síntese de glicogênio hepático, quando comparada à infusão de glicose<sup>47,62,76</sup>.

Cabe ressaltar que alguns estudos têm demonstrado taxas similares de síntese de glicogênio muscular quando glicose ou sacarose (moderado IG) é ingerida. Esse fato é notável, uma vez que a sacarose contém quantidades equimolares de glicose e frutose e, consequentemente, apenas metade da quantidade de glicose é diretamente direcionada para a síntese de glicogênio muscular. Tem sido sugerido que a frutose, em decorrência do seu metabolismo predominantemente hepático, comparado ao da glicose, pode inibir a captação de glicose pelo fígado pós-exercício e, deste modo, uma maior quantidade de glicose pode estar disponível para a síntese de glicogênio no músculo esquelético. Portanto, quantidades moderadas a elevadas de sacarose ingeridas após o exercício podem resultar em similares taxas de síntese de glicogênio em comparação com correspondentes quantidades de glicose<sup>47</sup>.

Em resumo, estudos indicam que altas taxas de síntese de glicogênio muscular são obtidas, durante as horas iniciais após o exercício, por meio da ingestão de alimentos ricos em carboidratos com alto IG.

### ***Ingestão de proteínas, aminoácidos e carboidratos***

A ingestão de proteínas e/ou aminoácidos em combinação com a ingestão moderada de carboidrato (0,8 g/kg/h) promove maior taxa de síntese de glicogênio muscular, comparada com a ingestão da mesma quantidade de carboidrato sem proteína e/ou aminoácidos. Contudo, Van Loon

*et al.*<sup>79</sup> demonstraram que o aumento da taxa de ingestão de carboidrato de 0,8 para 1,2 g/kg/h resultou em maior taxa de síntese de glicogênio muscular. Além disso, a adição de certos aminoácidos e/ou proteínas em um suplemento de carboidratos pode aumentar a taxa de síntese de carboidratos, provavelmente devido ao aumento da concentração plasmática de insulina. Contudo, quando a ingestão de carboidratos é elevada ( $\geq 1,2$  g/kg/h) e fornecida em intervalos regulares, o aumento adicional na concentração de insulina por meio da suplementação adicional de proteínas e/ou aminoácidos não acarreta maior aumento da taxa de síntese de glicogênio muscular. Desse modo, quando a ingestão de carboidrato é insuficiente ( $< 1,2$  g/kg/h), a adição de determinados aminoácidos e/ou proteínas pode ser benéfica para a síntese de glicogênio muscular. Além disso, a ingestão de misturas de proteínas e/ou aminoácidos insulínótropicos estimula o saldo de anabolismo proteico muscular pós-exercício.

### Número de refeições

Tem sido sugerido que a ingestão de suplementos de carboidrato em intervalos frequentes mantém elevadas as concentrações de glicose e de insulina, e pode promover alta taxa de síntese de glicogênio. Essa hipótese tem sido corroborada por estudos que verificaram altas taxas de síntese de glicogênio muscular, quando elevadas quantidades de carboidrato (1,2 a 1,6 g/kg/h) foram oferecidas em intervalos regulares ( $\leq 30$  min)<sup>47,76</sup>.

Estudos que avaliaram a ressíntese de glicogênio durante o período de recuperação de 24 h pós-exercício observaram que a ressíntese do glicogênio é a mesma se uma determinada quantidade de carboidrato é ingerida por meio de 2 ou de 7 refeições<sup>19</sup>; ou por meio de 4 grandes refeições comparadas à ingestão de 16 pequenas refeições (ingeridas a cada 1 h)<sup>80</sup>. Neste último estudo, similares concentrações de glicogênio foram obtidas apesar da significativa diferença na glicemia e na insulinemia ao longo do período de 24 h. Por outro lado, elevadas taxas de síntese de glicogênio muscular durante as primeiras 4 a 6 h de recuperação têm sido observadas quando grandes quantidades de carboidrato são ingeridas em intervalos de 15 a 30 min, fato este relacionado à manutenção de valores maiores de glicemia e insulinemia. Essas respostas metabólica e hormonal, respectivamente, são fundamentais durante as primeiras horas do período de recuperação ou quando a ingestão de carboidratos está abaixo da capacidade de estoque máximo de glicogênio. Todavia, durante períodos de recuperação prolongados ou quando a ingestão de carboidratos está acima desse limite, manipulações nutricionais de respostas metabólicas e hormonais não adicionam benefícios<sup>76</sup>.

Em resumo, parece que a ingestão da quantidade total de carboidratos recomendada é mais relevante do que o modelo de ingestão, ao menos para indivíduos com prolongados períodos de recuperação, sendo recomendado ao atleta escolher um plano de alimentação que seja prático e confortável. A ingestão mais frequente de pequenas refeições pode ser proveitosa para sobrepujar o desconforto gástrico frequentemente associado à ingestão de grandes quantidades de alimentos ricos em carboidratos, aliado ao fato de promover benefícios diretos sobre a síntese de glicogênio durante o período inicial da fase de recuperação.

### ► Considerações finais

A utilização preferencial de carboidratos em relação à de lipídios como substrato energético durante o exercício físico está diretamente relacionada a intensidade do esforço físico e concentração inicial de glicogênio e inversamente relacionada à duração do exercício aeróbico e

ao nível de condicionamento físico. O glicogênio muscular e a glicose sanguínea – oriunda da glicogenólise e gliconeogênese hepática – representam as fontes primárias de carboidratos utilizadas para a produção de energia pelo músculo esquelético. A glicose derivada do glicogênio muscular é o substrato mais relevante utilizado durante o exercício anaeróbico de alta intensidade e durante as primeiras 2 h de exercício aeróbico.

No decorrer do esforço físico em exercícios prolongados, aumenta a importância quantitativa da glicose sanguínea, comparada ao glicogênio muscular endógeno como fonte de energia para a oxidação muscular. A oxidação da glicose plasmática pode suprir entre 20 e 50% do substrato total oxidável durante o exercício submáximo. Cabe ressaltar que a concentração de glicogênio muscular é significativamente dependente do nível de condicionamento físico e do estado alimentado. O músculo esquelético de indivíduos treinados possui maior concentração de glicogênio, que é depletado em uma taxa menor durante o exercício submáximo.

A ingestão de carboidratos antes, durante e após o exercício físico pode melhorar substancialmente o desempenho físico, por meio do maior acúmulo de glicogênio hepático e muscular ou pela manutenção da homeostase da glicemia. Por conseguinte, o aumento da *performance* está relacionado com a manutenção da disponibilidade de carboidratos e de uma alta taxa de utilização deste nutriente durante o exercício.

## ► Referências bibliográficas

1. FAO/WHO (Food and Agricultural Organization/World Health Organization). Carbohydrates in human nutrition: Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Roma: FAO; 1998.
2. Hargreaves M, Richter EA. Regulation of skeletal muscle glycogenolysis during exercise. Can J Spt Sci. 1988;13(4):197-203.
3. Maughan R, Gleeson M, Greenhaff P. Bioquímica do exercício e do treinamento. São Paulo: Manole; 2000 (240 p.).
4. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance. 4. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996 (850 p.).
5. Champe PC, Harvey RA. Bioquímica ilustrada. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1996 (446 p.).
6. Campbell MK. Bioquímica. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2000 (752 p.).
7. Oliveira JED, Marchini JE. Ciências Nutricionais. 1. ed. São Paulo: Sarvier; 1998 (403 p.).
8. Devlin TM. Textbook of biochemistry: with clinical correlations. 5. ed. New York: Wiley-Liss; 2002 (1216 p.).
9. Brody T. Nutritional biochemistry. 2. ed. San Diego: Academic Press; 1999 (1006 p.).
10. Caruso L. Distúrbios do trato digestório. In: Cuppari L. Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto. 1. ed. São Paulo: Manole; 2002. Cap. 10, p. 201-22.
11. Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 3. ed. New York: Worth Publishers; 2000 (1152 p.).
12. Sanioto DL. Sistema digestivo: digestão. In: Aires MM. Fisiologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999 (p. 681-8).
13. Tiraepgui J. Nutrição: fundamentos e aspectos atuais. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2006 (342 p.).
14. Sanioto SML. Absorção intestinal. In: Aires MM. Fisiologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999 (p. 689-738).
15. Costill DL, Sherman WM, Fink WJ et al. The role of dietary carbohydrates in muscle glycogen resynthesis after strenuous running. Am J Clin Nutr. 1981;34(9):1831-6.

16. Jacobs KA, Sherman WM. The efficacy of carbohydrate supplementation and chronic high- carbohydrate diets for improving endurance performance. *Int J Sport Nutr.* 1999;9(1):92-115.
17. Doege H, Bocianski A, Scheepers A et al. Characterization of human glucose transporter (GLUT) 11 (encoded by SLC2A11), a novel sugar-transport facilitator specifically expressed in heart and skeletal muscle. *Biochem J.* 2001;359:443-9.
18. Richter EA, Kristiansen S, Wojtaszewski JFP et al. Glucose transport and transporters in skeletal muscle. In: Hargreaves M, Thompson M. *Biochemistry of exercise X.* Champaign: Human Kinetics; 1998 (p. 169-83).
19. Rogers S, Macheda ML, Docherty SE et al. Identification of a novel glucose transporter-like protein – GLUT-12. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E733-E738.
20. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr.* 2003;89:3-9.
21. Richter EA, Wojtaszewski JFP, Kristiansen S et al. Regulation of muscle glucose transport during exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001;11:S71-S77.
22. Wasserman DH, Halseth AE. An overview of muscle glucose uptake during exercise. Sites of regulation. *Adv Exp Med Biol.* 1998;441:1-16.
23. Cortright RN, Dohm GL. Mechanisms by which insulin and muscle contraction stimulate glucose transport. *Can J Appl Physiol.* 1997;22(60):519-30.
24. Holloszy JO, Kohrt WM, Hansen PA. The regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. *Front Biosci.* 1998;3:D1011-1027.
25. Richter EA, Jensen P, Kiens B et al. Sarcolemmal glucose transport and glut-4 translocation during exercise are diminished by endurance training. *Am J Physiol.* 1998;274:E89-E95.
26. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1999;277:E733-E741.
27. Greenhaff PL, Hultman E, Harris RC. Carbohydrate metabolism. In: Poortmans JR. *Principles of exercise biochemistry.* 2. ed. Rev Basel: Karger; 1993. Cap. 4, p. 89-136.
28. Hargreaves M. *Exercise metabolism.* Champaign: Human Kinetics, 1995 (263 p.).
29. Martin WH III, Klein S. Use of endogenous carbohydrate and fat as fuels during exercise. *Proc Nutr Soc.* 1998;57:49-54.
30. Wojtaszewski JF, Richter EA. Glucose utilization during exercise: influence of endurance training. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(3):351-8.
31. Fueger PT, Heikkinen S, Bracy DP et al. Hexokinase II partial knockout impairs exercise-stimulated glucose uptake in oxidative muscles of mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003.
32. Spriet LL. Regulation of fat/carbohydrate interaction in human skeletal muscle during exercise. *Adv Exp Med Biol.* 1998;441:249-61.
33. Spriet LL, Watt MJ. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. *Acta Physiol Scand.* 2003;178(4):443-52.
34. Newsholme EA, Dimitriadis G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(Suppl 2):S122-S134.
35. Hargreaves M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27:225-8.
36. Foss ML, Keteyian SJ. *Bases fisiológicas do exercício e do esporte.* Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2000.
37. Crowther GJ, Kemper WF, Carey MF et al. Control of glycolysis in contracting skeletal muscle. II. Turning it off. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E74-E79.
38. Crowther GJ, Kemper WF, Carey MF et al. Control of glycolysis in contracting skeletal muscle. I. Turning it

- off. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E67-E73.
39. Newsholme E, Leech T, Duester G. Keep on running: the science of training and performance. Baffins Lane: John Wiley & Sons Ltd; 1993 (443 p.).
40. Sidossis LS. The role of glucose in the regulation of the substrate interaction during exercise. *Can J Appl Physiol.* 1998;23(6):558-69.
41. Achten J, Jeukendrup AE. Effects of pre-exercise ingestion of carbohydrate on glycaemic and insulinaemic responses during subsequent exercise at differing intensities. *Eur j Appl Physiol.* 2003;88(4-5):466-71.
42. Baldwin J, Snow RJ, Gibala MJ et al. Glycogen availability does not affect the TCA cycle or TAN pools during prolonged, fatiguing exercise. *J Appl Physiol.* 2003;94:2181-7.
43. Carter J, Jeukendrup AE, Mundel T et al. Carbohydrate supplementation improves moderate and high-intensity exercise in the heat. *Pflugers Arch.* 2003;446(2):211-9.
44. Krssak M, Petersen KF, Bergeron R et al. Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: a  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):748-54.
45. Lomstrand E, Ekblom B, Newsholme EA. Maximum activities of key glycolytic and oxidative enzymes in human muscle from differently trained individuals. *J Physiol.* 1986;381:111-8.
46. Ivy JL, Katz AL, Cutler CL et al. Muscle glycogen synthesis after exercise: effect of time of carbohydrate ingestion. *J Appl Physiol.* 1988;64:1480-5.
47. Jentjens R, Jeukendrup A. Determinants of post-exercise glycogen synthesis during short-term recovery. *Sports Med.* 2003;33(2):117-44.
48. Nielsen JN, Richter EA. Regulation of glycogen synthase in skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand.* 2003;178(4):309-19.
49. Price TB, Laurent D, Petersen KF et al. Glycogen loading alters muscle glycogen resynthesis after exercise. *J Appl Physiol.* 2000;88(2):698-704.
50. Kjaer M. Hepatic glucose production during exercise. *Adv Exp Med Biol.* 1998;441:117-27.
51. Sherman WM. Metabolism of sugars and physical performance. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(suppl.):228S-241S.
52. Rockwell MS, Rannkin JW, Dixon H. Effects of muscle glycogen on performance of repeated sprints and mechanisms of fatigue. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2003;13:1-14.
53. Aschenbach WG, Sakamoto K, Goodyear LJ. 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase, metabolism and exercise. *Sports Med.* 2004;34:91-103.
54. Kemp BE, Stapleton D, Campbell DJ et al. AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:162-8.
55. McGee SL, Hargreaves M. Exercise and skeletal muscle glucose transporter 4 expression: molecular mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(4):395-9.
56. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: a key system mediating metabolic responses to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(1):b28-34.
57. Levine L, Evans WJ, Cadarette BS et al. Fructose and glucose ingestion and muscle glycogen use during submaximal exercise. *J Appl Physiol.* 1983;55:1767-71.
58. Febbraio MA, Stewart KL. CHO feeding before prolonged exercise: effect of glycemic index on muscle glycogenolysis and exercise performance. *J Appl Physiol.* 1996;81:1115-20.
59. Kirwin JP, O'Gorman D, Evans WJ. A moderate glycemic index meal before endurance exercise can enhance performance. *J Appl Physiol.* 1998;84:53-9.
60. Sherman WM, Peden MC, Wright DA. Carbohydrate feeding 1 h before exercise improves cycling performance. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:866-70.
61. Thomas DE, Brotherhood JR, Brand JC. Carbohydrate feeding before exercise: effect of the glycemic index.



- Int J Sports Med. 1991;12:180-6.
62. Siu PM, Wong SH. Use of the glycemic index: effects on feeding patterns and exercise performance. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2004;23(1):1-6.
  63. Demarco HM, Sucher KP, Cisar CJ et al. Pre-exercise carbohydrate meals: application of glycemic index. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(1):164-70.
  64. Febbraio MA, Keenan J, Angus DJ et al. Preexercise carbohydrate ingestion, glucose kinetics, and muscle glycogen use: effect of the glycemic index. *J Appl Physiol.* 2000;89(5):1845-51.
  65. Jeukendrup AE. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition.* 2004;20(7-8):669-77.
  66. Jeukendrup AE, Jentjens R. Oxidation of carbohydrate feedings during prolonged exercise: current thoughts, guidelines and directions for future research. *Sports Med.* 2000;29(6):407-24.
  67. Wagenmakers AJM, Beckers EJ, Brouns F et al. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. *Am J Physiol.* 1991;260:E883-E890.
  68. Whitley HA, Humphreys SM, Campbell IT et al. Metabolic and performance responses during endurance exercise after high-fat and high-carbohydrate meals. *J Appl Physiol.* 1998;85(2):418-24.
  69. Sherman WM, Brodowicz G, Wright DA et al. Effects of 4 h preexercise carbohydrate feedings on cycling performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1989;21(5):598-604.
  70. Wright DA, Sherman WM, Dernbach AR. Carbohydrate feedings before, during, or in combination improve cycling endurance performance. *J Appl Physiol.* 1991;71(3):1082-8.
  71. Haub MD, Haff GG, Pottleiger JA. The effect of liquid carbohydrate ingestion on repeated maximal effort exercise in competitive cyclists. *J Strength Cond Res.* 2003;17(1):20-5.
  72. Adopo E, Peronnet F, Massicotte D et al. Respective oxidation of exogenous glucose and fructose given in the same drink during exercise. *J Appl Physiol.* 1994;76:1014-9.
  73. Jentjens RL, Moseley L, Waring RH et al. Oxidation of combined ingestion of glucose and fructose during exercise. *J Appl Physiol.* 2004;96(4):1277-84.
  74. Jentjens RL, Achten J, Jeukendrup AE. High oxidation rates from combined carbohydrates ingested during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(9):1551-8.
  75. Williams MB, Raven PB, Fogt DL et al. Effects of recovery on glycogen restoration and endurance exercise performance. *J Strength Cond Res.* 2003;17(1):12-9.
  76. Burke LM, Kiens B, Ivy JL. Carbohydrates and fat for training and recovery. *J Sports Sci.* 2004;22:15-30.
  77. Blom PC, Hostmark AT, Vaage O et al. Effect of different post-exercise sugar diets on the rate of muscle glycogen synthesis. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19(5):491-6.
  78. Parkin JA, Carey MF, Martin IK et al. Muscle glycogen storage following prolonged exercise: effect of timing of ingestion of high glycemic index food. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(2):220-4.
  79. Van Loon LJ, Saris WH, Kruijshoop M et al. Maximizing postexercise muscle glycogen synthesis: carbohydrate supplementation and the application of amino acid or protein hydrolysate mixtures. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):106-11.
  80. Burke LM, Collier GR, Davis PG et al. Muscle glycogen storage after prolonged exercise: effect of the frequency of carbohydrate feedings. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:115-9.



# Proteínas e Aminoácidos

Marcelo Macedo Rogero



## ► Introdução

O termo proteína deriva do grego *protos*, o que significa o primeiro, o primordial. Proteínas, as mais abundantes macromoléculas biológicas, estão presentes em todas as células e em todas as partes destas. Ocorrem em grande variedade; milhares de tipos diferentes, variando no tamanho – desde peptídios relativamente pequenos a polímeros com peso molecular em milhões – podem ser encontrados em uma única célula. Além disso, as proteínas apresentam enorme diversidade de funções biológicas, ao mesmo tempo em que sua síntese representa a expressão da informação genética<sup>1,2</sup>.

Subunidades monoméricas relativamente simples fornecem a chave para a estrutura de milhares de diferentes proteínas. Todas as proteínas, desde os tipos mais primitivos de bactérias até os organismos mais complexos, são construídas a partir de aminoácidos, os quais também agem como precursores de muitas coenzimas, hormônios, ácidos nucleicos, entre outras moléculas essenciais para o metabolismo celular. As células podem sintetizar proteínas com propriedades e atividades distintas pela união, em muitas diferentes combinações e sequências, dos mesmos 20 aminoácidos. Desse modo, organismos diferentes podem sintetizar diversas substâncias, tais como enzimas, hormônios, anticorpos, transportadores, colágeno, queratina, actina, miosina, proteínas

do leite, antibióticos etc. Dentre esses produtos da síntese proteica, as enzimas são as mais variadas e especializadas<sup>2,3</sup>.

## ► Aminoácidos

Embora mais de 300 aminoácidos diferentes tenham sido descritos na natureza, somente 20 são comumente encontrados como constituintes das proteínas de mamíferos, porquanto estes aminoácidos são os únicos codificados pelo ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) celular<sup>4</sup>. Os aminoácidos que são incorporados nas proteínas de mamíferos são  $\alpha$ -aminoácidos, com exceção da prolina, que é um  $\alpha$ -iminoácido. Portanto, cada aminoácido, com exceção da prolina, possui um grupo carboxila, um grupo amino e uma cadeia lateral distinta (“grupo R”) ligados a um átomo de carbono. Em pH fisiológico (aproximadamente, pH = 7,4) o grupo carboxila é dissociado, formando o íon carboxilato ( $-\text{COO}^-$ ), carregado negativamente, e o grupo amino é protonado ( $-\text{NH}_3^+$ ). Em proteínas, quase todos esses grupos carboxila e amino combinam-se por ligação peptídica e não estão disponíveis para reação química (exceto para a formação de pontes de hidrogênio). Desse modo, é a natureza das cadeias laterais que fundamentalmente determina o papel que um aminoácido desempenha em uma proteína. Portanto, é útil classificar os aminoácidos de acordo com as propriedades de suas cadeias laterais<sup>1-4</sup>:

- Aminoácidos com cadeias laterais apolares: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptofano, metionina e prolina. Cada um possui uma cadeia lateral apolar que não faz ligações ou doa prótons, nem participa em pontes de hidrogênio ou ligações iônicas. Nas proteínas encontradas em soluções aquosas, as cadeias laterais desses aminoácidos apolares tendem a se agrupar no interior da proteína, devido à hidrofobicidade dos grupos R apolares, os quais preenchem o interior da proteína enovelada, ao mesmo tempo em que auxiliam a conferir a forma tridimensional proteica
- Aminoácidos com cadeias laterais polares neutras: serina, treonina, tirosina, asparagina, cisteína, glutamina. Têm carga líquida zero em pH neutro, embora as cadeias laterais de cisteína e tirosina possam perder um próton em pH alcalino. A serina, a treonina e a tirosina contêm um grupo hidroxila polar que pode participar na formação de pontes de hidrogênio. As cadeias laterais de asparagina e glutamina contêm um grupo carbolina e um grupo amida, que também podem participar nas pontes de hidrogênio
- Aminoácidos com cadeias laterais ácidas: ácido aspártico e ácido glutâmico. São doadores de prótons e, em pH neutro, as cadeias laterais desses aminoácidos estão completamente ionizadas, contendo um grupo carboxilato negativamente carregado ( $-\text{COO}^-$ ). Sendo assim, são denominados aspartato ou glutamato, para enfatizar que estes aminoácidos são negativamente carregados em pH fisiológico
- Aminoácidos com cadeias laterais básicas: histidina, lisina, arginina. As cadeias laterais dos aminoácidos básicos aceitam prótons. Em pH fisiológico, as cadeias laterais de lisina e arginina estão completamente ionizadas e positivamente carregadas, enquanto a histidina é fracamente básica e o aminoácido livre não apresenta carga. Entretanto, quando a histidina é incorporada em uma proteína, sua cadeia lateral pode ser positivamente carregada ou neutra,

dependendo do ambiente iônico fornecido pelas cadeias polipeptídicas da proteína. Esta é uma relevante propriedade da histidina, que contribui para o funcionamento de proteínas como a mioglobina.

## ■ Classificação metabólica e nutricional de aminoácidos

A classificação nutricional de aminoácidos categorizava-os em dois grupos: indispensáveis (essenciais) e dispensáveis (não essenciais). Os nove aminoácidos indispensáveis (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina) são aqueles cujos esqueletos de carbono não podem ser sintetizados pelo organismo, necessitando ser obtidos pela dieta. Todavia, a definição de aminoácidos dispensáveis tem se tornado controversa, uma vez que muitas informações têm sido relatadas sobre o metabolismo intermediário e as características nutricionais desses compostos<sup>5,6</sup>.

Laidlaw e Kopple<sup>7</sup> dividiram os aminoácidos dispensáveis em duas classes: verdadeiramente dispensáveis e condicionalmente indispensáveis. Cinco aminoácidos (alanina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico e serina) são denominados dispensáveis, uma vez que estes podem ser sintetizados no organismo a partir de outros aminoácidos ou outros metabólitos de complexos nitrogenados. Além disso, seis aminoácidos (arginina, cisteína, glutamina, glicina, prolina e tirosina) são considerados condicionalmente indispensáveis, uma vez que são sintetizados a partir de outros aminoácidos e/ou sua síntese é limitada sob condições fisiopatológicas especiais<sup>7</sup>. Portanto, a designação aminoácido condicionalmente indispensável caracteriza que em condições normais o organismo pode sintetizar estes aminoácidos para alcançar a necessidade metabólica. Contudo, em determinadas condições fisiológicas ou fisiopatológicas, ocorre a necessidade da ingestão desses aminoácidos.

## ► Proteínas

Proteínas representam o principal componente estrutural e funcional de todas as células do organismo, como enzimas, carreadores de membrana, moléculas de transporte sanguíneas, matriz extracelular, queratina, colágeno etc. Muitos hormônios e uma parte das membranas celulares também são proteínas. Apesar da enorme diversidade de enzimas e proteínas no organismo, quase 50% do conteúdo proteico total do ser humano está presente em apenas quatro proteínas (miosina, actina, colágeno e hemoglobina). O colágeno, em particular, compreende aproximadamente 25% do total<sup>8</sup>.

A razão média proteína:nitrogênio, de acordo com o peso, é de 6,25 para a proteína ingerida habitualmente na dieta. Esse número é utilizado como um fator de conversão para expressar a quantidade de proteína da dieta, ou seja, o consumo de 1 g de nitrogênio na forma de proteína equivale ao consumo de 6,25 g de proteínas<sup>8,9</sup>.

Proteínas biologicamente ativas são polímeros que consistem em aminoácidos unidos por ligações peptídicas covalentes. Muitas conformações (estruturas tridimensionais) diferentes são possíveis para uma molécula grande como uma proteína. A estrutura primária de uma proteína é a ordem na qual os aminoácidos estão ligados. O peptídeo Leu-Gly-Thr-Val-Arg-Asp-His (o aminoácido N-terminal é sempre representado como o primeiro à esquerda) tem uma estrutura primária diferente do peptídeo Val-His-Asp-Leu-Gly-Arg-Thr, ainda que ambos possuam os

mesmos números e tipos de aminoácidos. A ordem dos aminoácidos pode ser escrita em uma linha. A estrutura primária é a primeira etapa unidimensional na especificação da estrutura tridimensional da proteína<sup>1,3,9,10</sup>.

Dois aspectos tridimensionais de uma cadeia polipeptídica individual, denominados estrutura secundária e estrutura terciária, podem ser considerados separadamente. A estrutura secundária é o arranjo dos átomos do esqueleto da cadeia polipeptídica no espaço. Os arranjos em  $\alpha$ -hélice e folhas  $\beta$  pregueadas, mantidos por pontes de hidrogênio, são dois tipos diferentes de estrutura secundária. Além disso, as conformações das cadeias laterais dos aminoácidos não fazem parte da estrutura secundária. Em proteínas muito grandes, o dobramento de partes da cadeia pode ocorrer independentemente do dobramento de outras partes. As porções de proteínas dobradas de modo independente são chamadas de domínios ou de estrutura supersecundária<sup>2,4,10,11</sup>.

A estrutura terciária inclui o arranjo tridimensional de todos os átomos da proteína, incluindo os das cadeias laterais ou de quaisquer grupos prostéticos (grupos de átomos não pertencentes a aminoácidos). Uma proteína pode consistir de múltiplas cadeias polipeptídicas, chamadas de subunidades. O arranjo das subunidades umas em relação às outras é a estrutura quaternária. A interação entre as subunidades é mediada por interações não covalentes, como pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas<sup>1-3,10</sup>.

## ■ Digestão de proteínas

A digestão de proteínas inicia-se no estômago com a ação da enzima pepsina. Contudo, a pepsina é secretada sob a forma de um zimogênio – pepsinogênio –, que se caracteriza como a forma inativa da enzima pepsina. O pepsinogênio é secretado pelas células principais ou zimogênicas em resposta à ingestão de uma refeição e à diminuição do pH. O ácido clorídrico no estômago é responsável pela ativação do pepsinogênio para pepsina, da qual são reconhecidas três isoenzimas, que apresentam um pH ótimo entre 1 e 3 e são desnaturadas com pH superior a 5. Além disso, verifica-se que a pepsina é uma endopeptidase com especificidade para ligações peptídicas envolvendo L-aminoácidos aromáticos<sup>8,12,13</sup>.

A atividade da pepsina termina quando o conteúdo gástrico se mistura com o suco pancreático alcalino no intestino delgado. O quimo no intestino estimula a liberação de secretina e colecistocinina (CCK, *cholecystokinin*), que acarretam a secreção de bicarbonato e a de enzimas pelo pâncreas, respectivamente<sup>12,13</sup>.

Existem duas classes de proteases pancreáticas, endopeptidases e exopeptidases, que são secretadas dentro do duodeno como precursores inativos. O tripsinogênio, que não apresenta atividade proteolítica, é ativado pela enterocinase, uma enzima localizada na membrana apical de enterócitos da região duodenal. A exata composição química da enterocinase não é conhecida; contudo, o fato da molécula ser composta de 41% de carboidratos provavelmente previne a sua rápida digestão por enzimas proteolíticas. A atividade da enterocinase é estimulada pelo tripsinogênio, enquanto a sua liberação da membrana apical dos enterócitos é provocada pelos sais biliares. A enterocinase ativa o tripsinogênio por meio da liberação de um hexapeptídio a partir do N-terminal da molécula precursora. A tripsina na forma ativa age de modo autocatalítico – similarmente à ação da enterocinase – estimulando a ativação das moléculas de tripsinogênio. A tripsina também ativa outros precursores de peptidases oriundos da secreção pancreática, tais como quimiotripsinogênio, pró-elastase, pró-carboxipeptidase A, pró-carboxipeptidase B<sup>12,13</sup>.



## ► Absorção de aminoácidos, dipeptídios e tripeptídios

Os produtos finais da digestão de proteínas da dieta no lúmen intestinal não são exclusivamente aminoácidos livres, mas uma mistura de aminoácidos livres (40%) e pequenos peptídios (60%), os quais consistem principalmente em dois a oito resíduos de aminoácidos. Esses peptídios são, posteriormente, hidrolisados na superfície luminal por aminopeptidases (aminopeptidases, dipeptidil aminopeptidase e dipeptidase), o que acarreta a liberação de aminoácidos livres, dipeptídios e tripeptídios. Cabe ressaltar que o epitélio intestinal apresenta mecanismos eficientes de transporte para absorver, a partir do lúmen intestinal, não somente aminoácidos livres, mas também dipeptídios e tripeptídios<sup>14,15</sup>. Além disso, observa-se que a velocidade de absorção difere entre aminoácidos, dipeptídios e tripeptídios, uma vez que estudos com doses orais de glicina nas formas de glicina, glicil-glicina e glicil-glicil-glicina verificaram mais rápida absorção nas formas de dipeptídio e de tripeptídio quando comparadas à absorção do aminoácido livre<sup>16</sup>.

Estudos realizados desde a década de 1960 forneceram a base para os seguintes mecanismos de absorção de aminoácidos e de dipeptídios e tripeptídios provindos da dieta<sup>16,17</sup>:

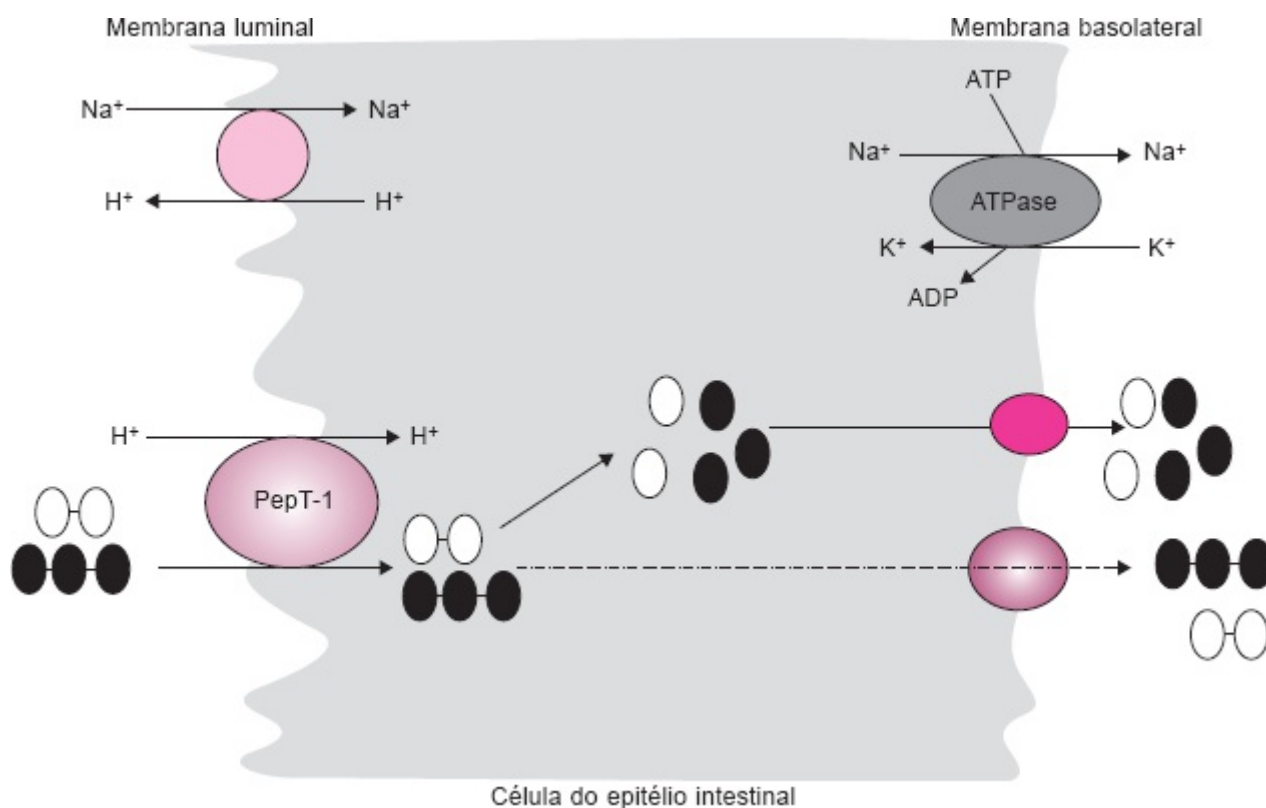
- Aminoácidos livres liberados pela digestão no trato gastrointestinal ou na membrana luminal são absorvidos via sistemas de transporte específicos para aminoácidos livres
- Hidrólise de oligopeptídios na membrana luminal com subsequente liberação de aminoácidos livres, os quais são transportados por diferentes sistemas específicos de transporte de aminoácidos. Dipeptídios e tripeptídios que permanecem após a digestão por peptidases luminiais e ligados à membrana luminal, ou seja, que não foram clivados em aminoácidos livres por hidrolases de peptídios presentes nesta membrana, podem ser absorvidos intactos pelo intestino delgado, sendo clivados por peptidases intracitoplasmáticas (dipeptidases e tripeptidases) de enterócitos. Peptidases localizadas no citosol de enterócitos de ratos são capazes de hidrolisar apenas dipeptídios e tripeptídios
- Peptídios com quatro ou mais aminoácidos necessitam ser hidrolisados pela membrana luminal previamente ao processo de absorção de seus produtos hidrolisados.

Alguns aminoácidos são absorvidos por mecanismos mediados por carreadores em um processo dependente de sódio ( $\text{Na}^+$ ), sendo a transferência do  $\text{Na}^+$  para o compartimento extracelular caracterizada como um transporte ativo secundário. Outros aminoácidos e alguns daqueles absorvidos por transporte ativo podem também ser absorvidos por difusão facilitada, que não necessita de  $\text{Na}^+$ . Certos aminoácidos competem entre si, durante a absorção, pelos transportadores presentes na membrana luminal. Diversos estudos de competição de absorção de aminoácidos no trato digestório têm possibilitado o reconhecimento de diferentes sistemas de transporte para a absorção de aminoácidos<sup>5,12,13,18</sup>.

Fei *et al.*<sup>19</sup> demonstraram a clonagem, o sequenciamento e a expressão da proteína transportadora de oligopeptídios (PepT-1), que apresenta uma ampla especificidade por substratos e ativamente transporta dipeptídios e tripeptídios no intestino de humanos e ratos. O PepT-1 está localizado na membrana luminal e a caracterização da sua função demonstra que essa proteína transporta dipeptídios e tripeptídios, mas não aminoácidos livres ou peptídios com mais de três

resíduos (Figura 11.1). O PepT-1 é exclusivamente expresso na membrana apical de enterócitos (ou membrana luminal), sendo ausente na membrana basolateral destas células<sup>20</sup>.

A presença do PepT-1, que representa a principal rota de absorção dos produtos finais da digestão de proteínas, possibilita que dipeptídios e tripeptídios sejam transportados da mucosa intestinal, que apresenta muito pouca ou nenhuma atividade de hidrolase contra dipeptídios e tripeptídios (5 a 12% da atividade total), para o citosol, local que apresenta uma alta atividade de dipeptidases e tripeptidases (80 a 95% da atividade celular total). Os aminoácidos liberados pelas peptidases citosólicas no meio intracelular do enterócito podem ser utilizados pela célula ou liberados dentro da circulação portal pelos transportadores de aminoácidos localizados na membrana basolateral, enquanto uma pequena parte, constituída por dipeptídios que escapam da hidrólise intracelular, é liberada por meio de transportadores de peptídios localizados na membrana basolateral, especialmente quando presentes em altas concentrações no lúmen intestinal. O PepT-1 – presente na membrana luminal – apresenta um mecanismo de transporte ativo, enquanto o transportador de peptídios presente na membrana basolateral apresenta um transporte facilitado. Além disso, os transportadores de peptídios presentes nas membranas luminal e basolateral podem ser diferenciados pela afinidade por substratos, sendo essas diferenças responsáveis pela eficiência do fluxo transcelular, ou seja, a absorção intestinal de peptídios<sup>17,20–23</sup>.



**Figura 11.1** Processos celulares envolvidos na funcionalidade do transportador intestinal de oligopeptídios (PepT-1). Cada círculo de cor branca ou preta = aminoácido. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; ATPase = trifosfatase de adenosina. Modificada de Adibi<sup>17</sup> e Yang *et al.*<sup>23</sup>.

A membrana basolateral dos enterócitos também possui sistemas de transportes de

aminoácidos que são responsáveis pela saída de aminoácidos para a circulação sanguínea. Estudos demonstram que existem ao menos cinco sistemas de transporte de aminoácidos na membrana basolateral, sendo dois dependentes de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e três independentes de  $\text{Na}^+$ . Estudos sugerem que os mecanismos independentes de  $\text{Na}^+$  são responsáveis pelo transporte de aminoácidos a partir da célula para a circulação sanguínea, caracterizando a absorção transcelular de aminoácidos a partir do lúmen intestinal, enquanto os sistemas dependentes de  $\text{Na}^+$  apresentam um papel relevante no fornecimento de aminoácidos para as células intestinais<sup>14</sup>.

► Turnover proteico

Tomando-se como exemplo um ser humano com 70 kg, em seu organismo há aproximadamente 12 kg de proteína e 200 a 230 g de aminoácidos livres. O músculo esquelético representa de 40 a 45% da massa corporal total e contém cerca de 7 kg de proteína, sendo aproximadamente 66% na forma de proteínas contráteis e 34% na forma de proteínas não contráteis. Cerca de 130 g de aminoácidos livres estão presentes no espaço intramuscular, enquanto apenas 5 g de aminoácidos livres encontram-se na circulação sanguínea. Os dois componentes dominantes do músculo esquelético são água e proteínas, em uma razão de aproximadamente 4:1. Esse fato sugere que para o aumento de 1 kg de massa do músculo esquelético, deve haver um aumento de aproximadamente 200 g de proteína muscular<sup>24,25</sup>.

Os aminoácidos livres intracelulares originam-se das proteínas da dieta e das proteínas endógenas. Apesar dos aminoácidos livres do organismo representarem apenas uma pequena porção da massa total corporal de aminoácidos, são importantes para o controle metabólico e nutricional das proteínas do organismo. De acordo com o Quadro 11.1, verifica-se que a quantidade de aminoácidos livres é relativamente pequena no sangue em relação àquela presente em tecidos<sup>26</sup>. Cabe ressaltar que no *pool* de aminoácidos livres do músculo humano, o aminoácido glutamina caracteriza-se como o aminoácido de maior concentração, representando de 10 a 15 g de nitrogênio<sup>27,28</sup>.

Na célula existe um *pool* metabólico de aminoácidos em estado de equilíbrio dinâmico, que pode ser utilizado quando for necessário. O contínuo estado de síntese e degradação de proteínas, fenômeno denominado *turnover* proteico, é necessário para manter o *pool* metabólico de aminoácidos e a capacidade de satisfazer a demanda de aminoácidos de células e tecidos do organismo, quando estes são estimulados a sintetizar novas proteínas para uma determinada função<sup>8,29</sup>. A troca entre proteínas corporais e o *pool* de aminoácidos livres é ilustrada na Figura 11.2.

QUADRO 11.1		Concentrações de aminoácidos livres dispensáveis e indispensáveis em plasma e músculo esquelético humanos.	
	Plasma(mM/ℓ)	Músculo(mM de água intracelular)	Gradiente intracelular/plasma
Aminoácidos dispensáveis			
Alanina	0,33	2,34	7,3

Arginina	0,08	0,51	6,4
Asparagina	0,05	0,47	9,5
Citrulina	0,3	0,4	1,6
Cisteína	0,11	0,18	1,6
Glutamato	0,06	4,38	73,2
Glutamina	0,57	19,45	33,8
Glicina	0,21	1,33	6,5
Ornitina	0,06	0,3	5,1
Prolina	0,17	0,83	4,9
Serina	0,12	0,98	6,9
Taurina	0,07	15,44	220,4
<i>Aminoácidos indispensáveis</i>			
Histidina	0,08	0,37	4,6
Isoleucina	0,06	0,11	1,8
Leucina	0,12	0,15	1,2
Lisina	0,18	1,15	6,4
Fenilalanina	0,05	0,07	1,3
Metionina	0,02	0,11	5,6
Treonina	0,15	1,03	6,8
Tirosina	0,05	0,1	2
Valina	0,22	0,26	1,2

Modificado de Brooks et al.<sup>26</sup>

Estima-se que em um indivíduo adulto com uma dieta adequada haja um *turnover* proteico de 300 a 400 g por dia. Todavia, esse valor representa apenas um valor médio, porquanto a meia-

vida das proteínas endógenas apresenta uma enorme variação<sup>11,25</sup>. Por exemplo, algumas proteínas que funcionam fora das células, como as enzimas digestórias e as proteínas plasmáticas, são rapidamente degradadas, possuindo meias-vidas de horas ou dias. Entretanto, as proteínas estruturais como o colágeno são metabolicamente estáveis e possuem meias-vidas de meses ou anos. Os tecidos mais ativos do organismo, responsáveis pelo *turnover* proteico, são: plasma, mucosa intestinal, pâncreas, fígado e rins<sup>4,8,30</sup>.

As principais variáveis que afetam o *turnover* proteico no organismo humano diariamente são: a alimentação e as subsequentes alterações na disponibilidade de aminoácidos na circulação sanguínea; a concentração de hormônios anabólicos (particularmente, a insulina) e de hormônios catabólicos (particularmente, glucagon e cortisol); e a atividade física, que é normalmente anabólica em um indivíduo bem alimentado<sup>31-37</sup>.

Em resposta ao jejum, verifica-se aumento da degradação proteica no organismo – que ocorre em alguns tecidos na fase inicial da privação alimentar –, o que possibilita aos aminoácidos liberados serem utilizados para a oxidação ou para a gliconeogênese. Estima-se que os aminoácidos contribuam para a síntese de cerca de 60 g de glicose por dia na fase inicial do jejum. Igualmente importante é a disponibilidade de aminoácidos indispensáveis, liberados pela degradação proteica tecidual e potencialmente utilizáveis para a manutenção da função de outros tecidos. O músculo esquelético e os tecidos intestinais são as principais fontes de aminoácidos indispensáveis durante os períodos de jejum. Se a privação alimentar perdurar além de alguns dias, a taxa de degradação proteica diminuirá rapidamente. Após 2 ou 3 semanas sem ingestão alimentar, a gliconeogênese dos aminoácidos não fornece mais do que 15 a 20 g de glicose por dia<sup>1</sup>.

## ► Síntese proteica

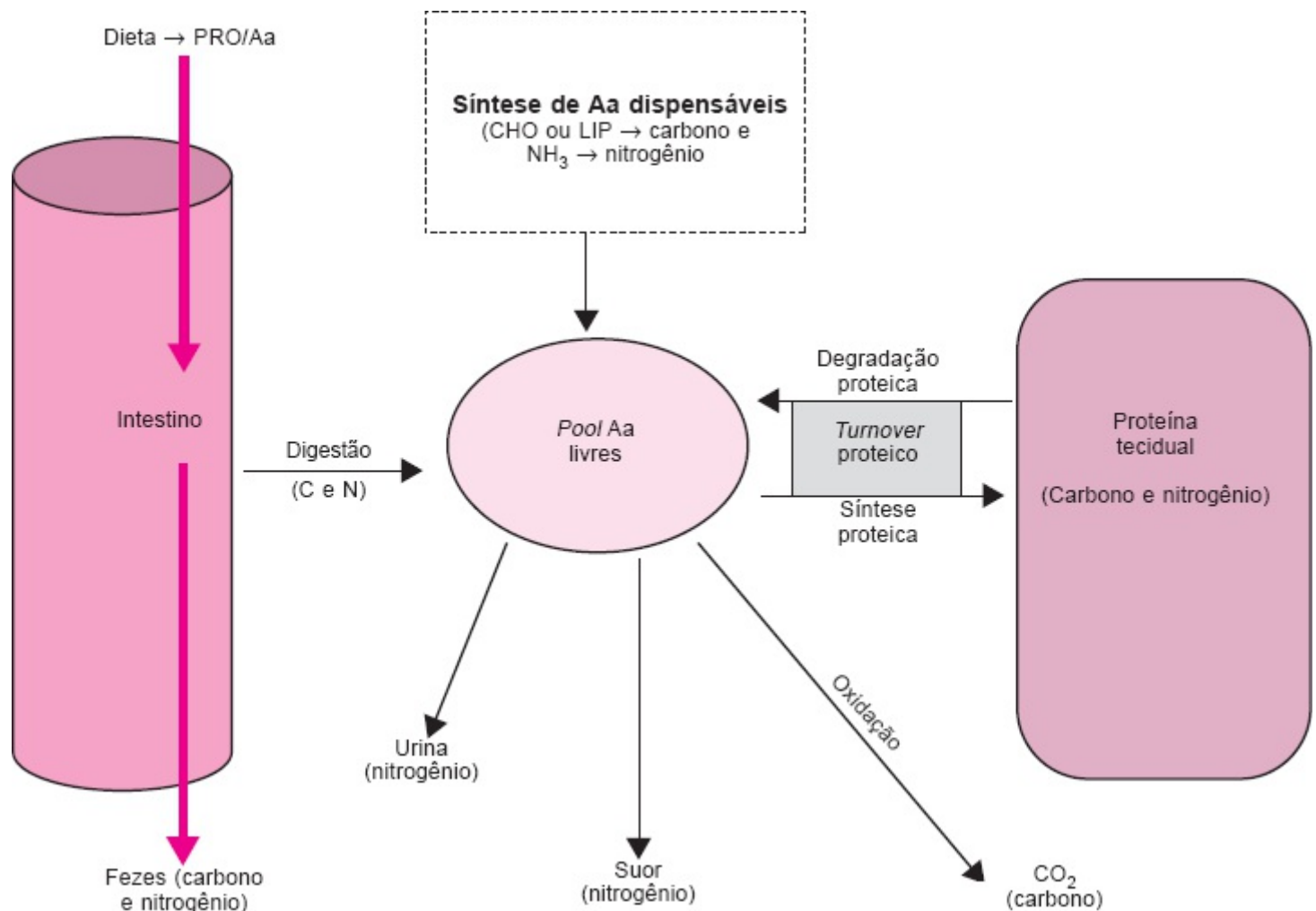
Aminoácidos são selecionados para a síntese proteica por meio da ligação com o ácido ribonucleico transportador (tRNA, *transporter ribonucleic acid*) no citoplasma celular. A informação da sequência de aminoácidos de cada proteína individual está contida na sequência de nucleotídeos presentes em moléculas de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*), as quais são sintetizadas no núcleo celular a partir de regiões do DNA, processo este denominado de transcrição. As moléculas de mRNA, uma vez no citoplasma, são direcionadas para os ribossomos, nos quais interagem com várias moléculas de tRNA, o que propicia a síntese de proteínas específicas por meio de ligações peptídicas entre os aminoácidos, sendo este processo denominado tradução, o qual pode ser regulado por aminoácidos, como a leucina, e por hormônios. Cabe ressaltar que o aumento da síntese proteica, que propicia um aumento da concentração de proteína celular, é dependente do aumento da taxa de síntese proteica ou da diminuição da taxa de degradação proteica, ou de ambos (Figura 11.3)<sup>3,29,36,37</sup>.

A partir do ponto de vista nutricional e metabólico, é relevante reconhecer que a síntese proteica é um processo contínuo realizado nas células do organismo. Em estado de equilíbrio, ou seja, quando não há um saldo de aumento ou de diminuição de proteína corporal, verifica-se que a síntese proteica é balanceada por igual quantidade de degradação proteica. A ingestão inadequada de proteínas, tanto em dietas hipoproteicas quanto em dietas com ausência ou baixa concentração de um ou mais aminoácidos indispensáveis (denominados nesta situação de aminoácidos limitantes) tem como principal consequência a alteração no equilíbrio proteico, uma vez que a

taxa de síntese de algumas proteínas corporais diminui enquanto a degradação proteica continua, o que propicia o fornecimento desses aminoácidos a partir da proteína endógena<sup>38</sup>.

## ■ Regulação do catabolismo proteico

Dentre os mecanismos regulatórios do metabolismo proteico destaca-se o aumento da taxa de catabolismo de aminoácidos quando a ingestão proteica excede a necessidade do organismo, porquanto não existe no organismo um mecanismo de armazenamento do excesso de proteínas ingeridas. Desse modo, qualquer aminoácido ingerido além da necessidade imediata é oxidado e o nitrogênio é excretado. Corroborando esse fato, verifica-se o aumento da atividade das enzimas relacionadas com o catabolismo de aminoácidos durante o consumo de dietas hiperproteicas. Estudos com animais submetidos a dietas com diferentes concentrações de proteínas, durante 10 dias, demonstram que após este período a atividade *in vitro* da enzima hepática serina desidratase aumenta de maneira substancial e progressiva à proporção que a concentração de proteína aumenta na dieta<sup>9,39</sup>.



**Figura 11.2** Troca entre proteínas corporais e o *pool* de aminoácidos livres. As setas que interligam o *pool* de proteínas teciduais demonstram a contínua degradação e ressíntese destas macromoléculas, ou seja, o *turnover* proteico. Aa = aminoácidos; C = carbono; CHO = carboidratos; LIP = lipídios; N = nitrogênio; PRO = proteínas. Modificada de Lemon<sup>38</sup>.



A regulação do metabolismo de proteínas também possibilita o catabolismo seletivo de proteínas não vitais para o organismo durante o jejum, disponibilizando, deste modo, aminoácidos para a gliconeogênese. Dentre as proteínas que podem ser consideradas “menos vitais”, inclui-se aproximadamente metade da massa muscular corporal; enquanto proteínas “mais vitais” podem ser exemplificadas por aquelas do sistema nervoso central. Desse modo, mecanismos de regulação atuam durante o jejum prolongado para possibilitar o saldo de degradação de proteínas “não vitais”, enquanto ocorre a conservação daquelas que são mais relevantes para a sobrevivência do indivíduo<sup>2,9</sup>.

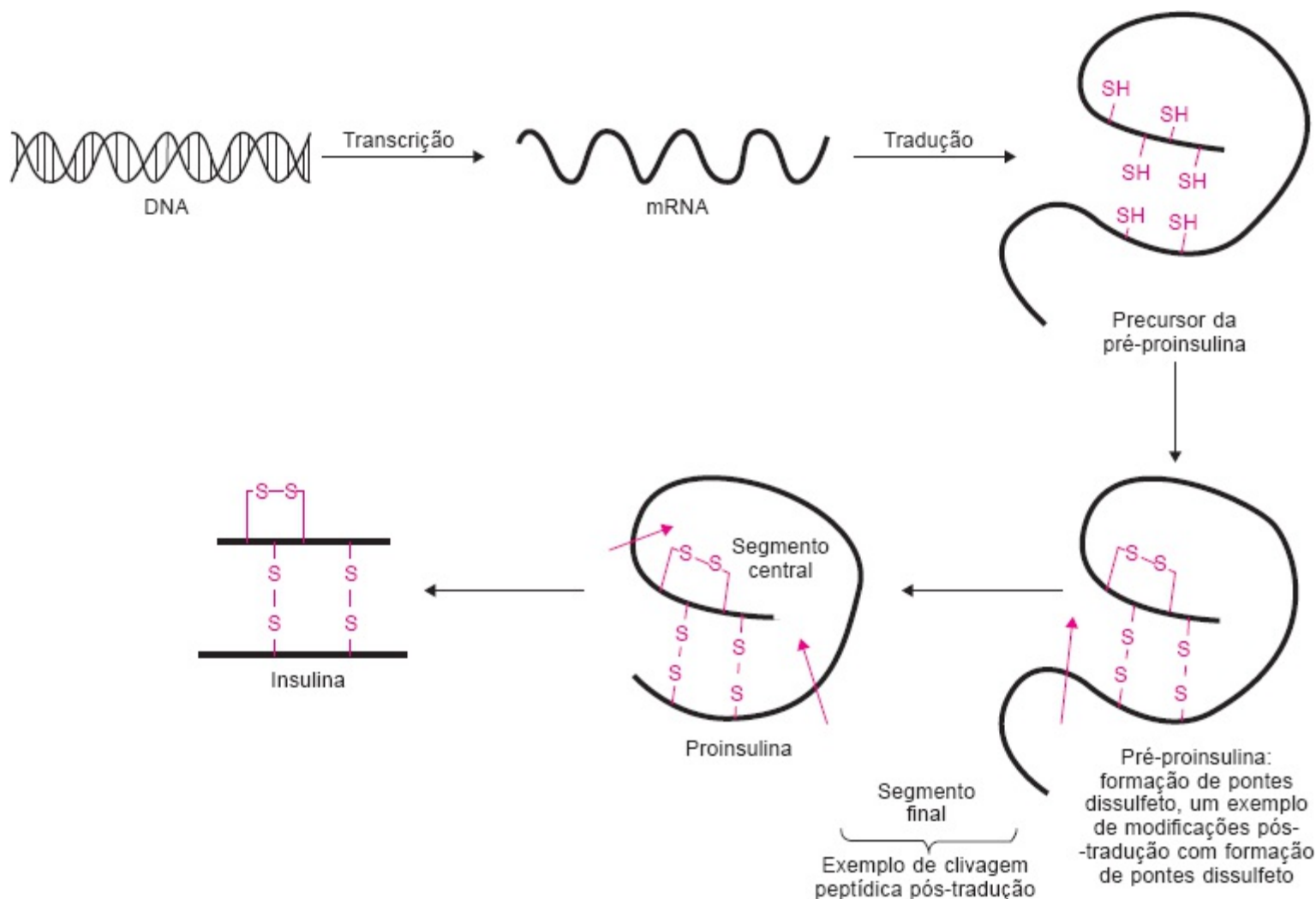
Estudos com animais demonstraram que o jejum de curta duração resulta em uma diminuição substancial da proteína hepática, mas não muscular. Mais especificamente, o retículo endoplasmático rugoso hepático é degradado durante esse período. No tecido muscular, as proteínas não contráteis são prontamente degradadas, porém, durante o jejum prolongado também ocorre degradação das proteínas contráteis<sup>9</sup>.

## ► Catabolismo de aminoácidos

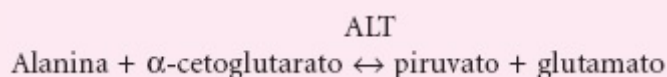
Aproximadamente 11 a 15 g de nitrogênio são excretados diariamente na urina de um indivíduo adulto saudável, que consome de 70 a 100 g de proteína por dia. A ureia é a principal forma de excreção de nitrogênio, com menores contribuições na forma de amônia, ácido úrico, creatinina e alguns aminoácidos livres. Ureia e amônia surgem a partir da oxidação parcial de aminoácidos, enquanto o ácido úrico e a creatinina são indiretamente derivados de aminoácidos<sup>3,8,10</sup>.

A remoção do nitrogênio a partir de aminoácidos e sua conversão para uma das formas que possam ser excretadas pelos rins deve ser considerada como um processo de duas etapas. A primeira etapa a ser considerada envolve dois tipos de reações enzimáticas: transaminação e desaminação<sup>1,2,40</sup>.

As reações de transaminação também são importantes no anabolismo de aminoácidos, porém, deve-se considerar que as rotas anabólicas e catabólicas não são exatamente o inverso uma da outra e que não são as mesmas enzimas que estão envolvidas. Essas reações são realizadas por transaminases, também chamadas aminotransferases, enzimas presentes no citosol e na mitocôndria e que têm a piridoxal-fosfato como coenzima, que é derivada da vitamina B<sub>6</sub>, a qual pode ser encontrada na natureza sob três formas: piridoxina, piridoxal e piridoxamina. Em tecidos de mamíferos, o nitrogênio amínico dos aminoácidos é transferido para o  $\alpha$ -cetoglutarato (aceptor) para produzir glutamato, restando os esqueletos de carbono<sup>4,40</sup>. Os destinos dos esqueletos carbonados e do nitrogênio dos aminoácidos podem ser considerados separadamente. O nome da transaminase deriva do aminoácido doador do grupo amino para o  $\alpha$ -cetoglutarato, como alanina transaminase (ou alanina aminotransferase [ALT]):



**Figura 11.3** Etapas envolvidas na síntese do hormônio insulina<sup>10</sup>. DNA = ácido desoxirribonucleico; mRNA = ácido ribonucleico mensageiro.



O glutamato é, portanto, um produto comum às reações de transaminação, constituindo um reservatório temporário de grupos amino, provenientes de diferentes aminoácidos.

O nitrogênio é também removido a partir dos aminoácidos por reações de desaminação, que resultam na formação de amônia. Um determinado número de aminoácidos pode ser desaminado diretamente (histidina), por desidratação (serina, treonina), pelo ciclo da purina nucleotídeo (aspartato) e por desaminação oxidativa (glutamato). Esses dois últimos processos são relevantes, uma vez que o aspartato e o glutamato são aminoácidos formados em reações de transaminação a partir de outros aminoácidos. O glutamato é também formado em vias específicas de degradação de arginina e lisina. Desse modo, o nitrogênio de qualquer aminoácido pode ser transferido em um dos dois precursores da síntese de ureia, ou seja, amônia e aspartato<sup>1,2,4,10</sup>.

## ■ Metabolismo dos esqueletos de carbonos de aminoácidos

A remoção do nitrogênio a partir de aminoácidos acarreta a formação de seus respectivos

análogos cetoácidos, e muitos destes apresentam uma forma que lhes possibilita entrar diretamente em vias do metabolismo oxidativo. Por exemplo, tanto o piruvato (a partir da alanina) quanto o  $\alpha$ -cetoglutarato (a partir do glutamato) são intermediários da via glicólise/ciclo de Krebs na oxidação de glicose. Portanto, a proteína pode contribuir para o fornecimento de energia do organismo, podendo esta contribuição ser significativa durante períodos de restrição energética ou após a utilização dos estoques endógenos corporais de carboidratos<sup>3,11,41</sup>.

O catabolismo do esqueleto de carbono dos aminoácidos segue duas rotas gerais, que se diferenciam em função do tipo de produto final obtido. O esqueleto de carbonos dos aminoácidos origina sete intermediários metabólicos: piruvato, acetilcoenzima A (acetil-CoA), acetoacetil-CoA,  $\alpha$ -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato e oxaloacetato. Esses produtos entram nas rotas do metabolismo intermediário, resultando na síntese de glicose ou lipídio ou na produção de energia por meio de sua oxidação a  $\text{CO}_2$  e água pelo ciclo de Krebs<sup>1,40</sup>.

Os aminoácidos podem ser classificados de acordo com a natureza de seus produtos metabólicos finais em<sup>2,3</sup>:

- Glicogênicos: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, arginina, histidina, metionina, treonina e valina
- Cetogênicos: leucina e lisina
- Glicogênicos e cetogênicos: tirosina, isoleucina, fenilalanina e triptofano.

Os aminoácidos cujo catabolismo origina piruvato ou um dos intermediários do ciclo de Krebs são denominados glicogênicos. Esses intermediários são substratos para a gliconeogênese e, desse modo, podem provocar a formação de glicogênio no fígado e no músculo.

Os aminoácidos cujo catabolismo origina acetoacetato ou um de seus precursores, acetil-CoA ou acetoacetil-CoA, são denominados cetogênicos. O acetoacetato representa um dos corpos cetônicos, que também inclui o 3-hidroxibutirato e a acetona. Cabe ressaltar que mamíferos não sintetizam glicose a partir de acetil-CoA. Esse fato é a base da distinção entre aminoácidos glicogênicos e cetogênicos<sup>9,42</sup>.

## ► Ciclo da ureia

O excesso de nitrogênio é excretado em uma das três formas: amônia (como íon amônio), ureia e ácido úrico. Os animais que vivem em ambiente aquático, como os peixes, excretam nitrogênio como amônia. Esses animais estão protegidos dos efeitos tóxicos de altas concentrações de amônia não só pela remoção deste composto de seus corpos, mas também pela rápida diluição da amônia excretada na água do ambiente. Por outro lado, o principal produto de excreção do metabolismo do nitrogênio em animais terrestres é a ureia, que se caracteriza como um composto hidrossolúvel, enquanto uma pequena fração é excretada na forma de íons amônio livres<sup>1,2</sup>.

A síntese de ureia é realizada no fígado, por meio do ciclo da ureia ou ciclo de Krebs-Henseleit. Os dois átomos de nitrogênio presentes na molécula de ureia são provenientes de  $\text{NH}_4^+$  e aspartato, ambos derivados de glutamato, enquanto o átomo de carbono se origina do bicarbonato<sup>4</sup>.

A síntese inicia-se na matriz mitocondrial, com a formação de carbamoyl-fosfato a partir de íons bicarbonato e amônio, com gasto de duas moléculas de trifosfato de adenosina (ATP,

*adenosine triphosphate*). O carbamoil-fosfato condensa-se com ornitina, formando citrulina, que é transportada para o citosol, no qual reage com o aspartato, formando arginino-succinato, que se decompõe em arginina e fumarato. A arginina é hidrolisada, regenerando ornitina e produzindo ureia, a qual é transportada para o rim e eliminada na urina<sup>10,11</sup>.

A quantidade de ureia excretada por um indivíduo adulto é de cerca de 30 g por dia, mas este valor varia proporcionalmente à quantidade de proteína ingerida. A excreção de ureia representa 90% dos compostos nitrogenados excretados; o restante aparece sob a forma de  $\text{NH}_4^+$ , creatinina e ácido úrico<sup>11</sup>.

A conversão da maior parte do  $\text{NH}_4^+$  em ureia é fundamental para manter baixas concentrações deste íon nos tecidos. O aumento da concentração sanguínea desse íon afeta principalmente o cérebro, uma vez que o  $\text{NH}_4^+$  em alta concentração pode aumentar o consumo de  $\alpha$ -cetoglutarato para a síntese de glutamato, na reação catalisada pela enzima glutamato desidrogenase, acarretando depleção de intermediários do ciclo de Krebs e consequente redução da velocidade de oxidação de glicose, que representa a principal fonte de ATP para o cérebro<sup>2,11</sup>.

## ► Transportadores de aminoácidos no músculo esquelético

As características dos sistemas de transporte de aminoácidos presentes no sarcolema podem explicar, em parte, a manutenção do gradiente de concentração de aminoácidos entre músculo e sangue e podem explicar a influência sobre a troca interórgãos e o metabolismo muscular de aminoácidos. A membrana plasmática do tecido muscular apresenta cinco sistemas de transporte de aminoácidos<sup>43</sup>:

- Sistema A: este sistema foi o primeiro a ser descoberto e identificado. Transporta aminoácidos neutros e pequenos, particularmente alanina e glicina. É caracterizado como um sistema de alta afinidade, baixa capacidade, sódio-dependente e responsivo à estimulação por insulina. Além disso, uma parte substancial do efluxo de alanina a partir do tecido muscular também ocorre por meio dos sistemas ASC e L
- Sistema ASC: caracteriza-se como sódio-dependente, não responsivo à estimulação por insulina, capacidade média e afinidade média. Alanina, serina e cisteína são os substratos principais desse sistema de transporte
- Sistema L: caracteriza-se como um sistema de baixa afinidade, alta capacidade, sódio-dependente e não responsivo à ação da insulina. Esse sistema transporta principalmente aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) e aminoácidos aromáticos, sendo a razão de distribuição entre o espaço intramuscular e o extracelular para ACR ou aminoácidos aromáticos de aproximadamente 1,2:1. Esse valor está relacionado com o acoplamento desse sistema ao gradiente de alanina, ou seja, influxo de ACR e efluxo de alanina
- Sistema  $\text{N}^{\text{m}}$ : caracteriza-se como alta capacidade, baixa afinidade, sódio-dependente e responsivo à ação da insulina. Esse sistema transporta basicamente os aminoácidos glutamina, asparagina e histidina. É responsável pela elevada diferença de concentração (30 a 40 vezes) de glutamina entre o tecido muscular e o sangue, uma vez que exerce a função de controlar a liberação de glutamina a partir do músculo para o sangue. A atividade do sistema  $\text{N}^{\text{m}}$  é aumentada sob determinadas situações, tais como acidose, tratamento com corticosteroides,

trauma, queimaduras e sepse, as quais acarretam aumento da concentração intracelular de sódio, o que favorece o efluxo de glutamina do músculo para o sangue

- Sistema  $X_{AG}^-$ : os aminoácidos glutamato e aspartato são transportados por este sistema, que se caracteriza por ter alta afinidade, baixa capacidade e por ser sódio-independente, porém, dependente de  $H^+$ . Contudo, as características desse transportador não são totalmente esclarecidas, uma vez que um gradiente de concentração  $> 50$  vezes é mantido entre o músculo e o sangue, apesar de a captação significativa de glutamato a partir do sangue pelo tecido muscular ocorrer durante as 24 h do dia.

## ► Metabolismo proteico e exercício

O exercício físico produz alterações significativas em todo o metabolismo corporal. Os fatores determinantes dessas alterações são aqueles que definem o exercício: intensidade e duração. Em nível molecular, essas alterações são controladas pelas necessidades energéticas, disponibilidades de substratos e regulações hormonais. Durante o exercício, essas respostas metabólicas parecem designadas a assegurar a energia necessária para sustentar as contrações miofibrilares, enquanto respostas prolongadas resultam na modificação tanto de proteínas estruturais quanto da composição corporal para maximizar o desempenho<sup>36,37,44,45</sup>.

O músculo esquelético constitui aproximadamente 40% da massa corporal, representa o segundo maior compartimento de energia potencial do organismo e contém baixa quantidade de aminoácidos livres. Devido ao *pool* de aminoácidos livres ser pequeno e constante, os aminoácidos catabolisados para energia ou convertidos em glicose durante o exercício físico devem provir predominantemente da proteína endógena hepática ou muscular, sendo a quantidade de aminoácidos disponíveis a partir da proteína endógena dependente do equilíbrio entre as taxas de síntese e de degradação proteica (Figura 11.4)<sup>32,42</sup>.

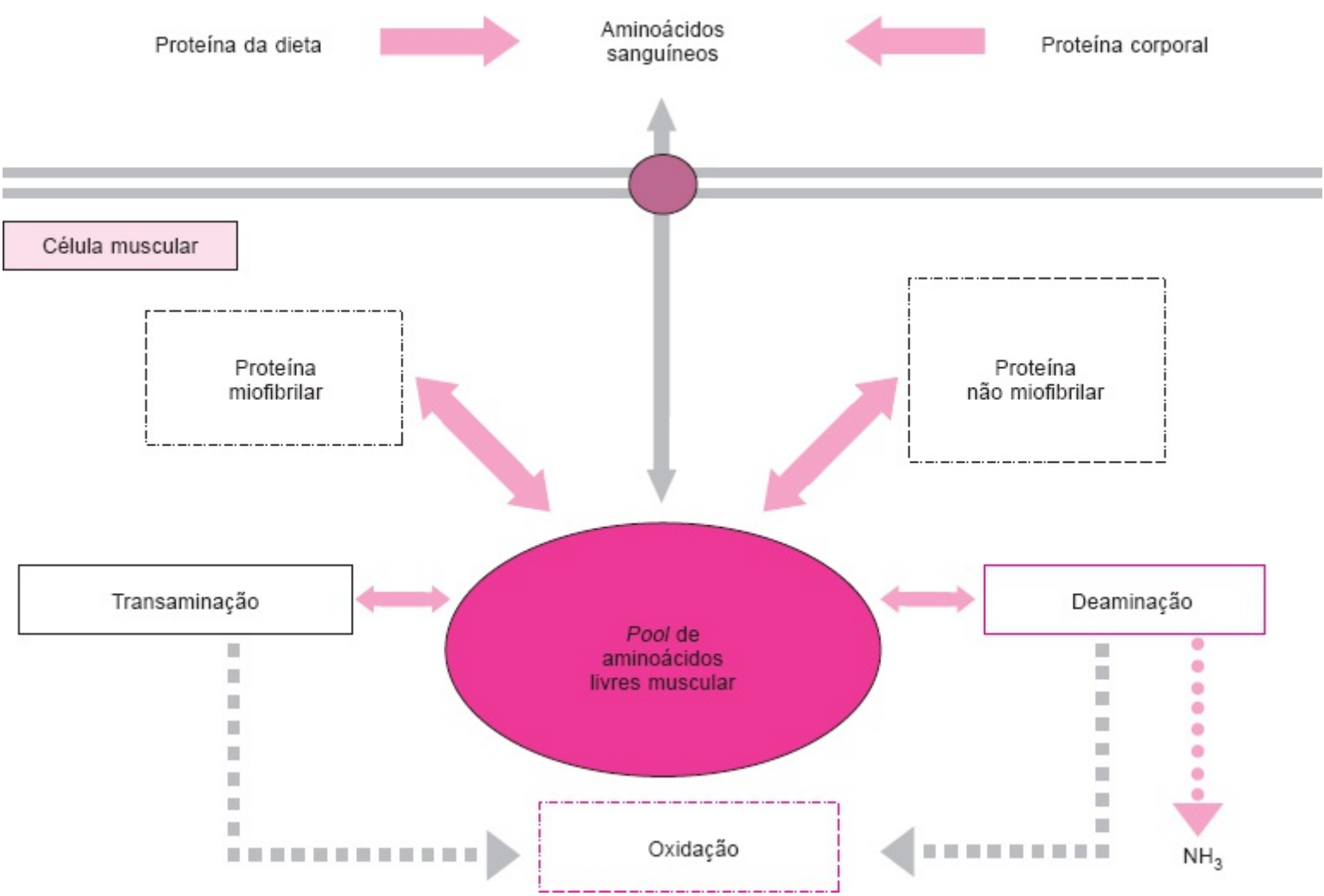
## ■ Exercício de força

Uma sessão de exercício físico repercute em alterações relevantes sobre a síntese proteica muscular. A exata resposta depende do estímulo particular exercido pela sessão de exercício, ou seja, tipo e/ou intensidade de exercício, a qual é executada de acordo com o grau de treinamento individual. Quando se verificam os mecanismos relacionados com a hipertrofia muscular, é necessário determinar a resposta tanto da síntese quanto da degradação proteica muscular. A intensidade do exercício de força pode ser fundamental para a obtenção da ótima hipertrofia muscular. Enquanto um suficiente estímulo de sobrecarga é necessário para promover o crescimento muscular, o exercício relativamente exaustivo pode inibir os mecanismos metabólicos necessários para iniciar a hipertrofia. Portanto, o exercício de intensidade leve pode não ser adequado para iniciar a hipertrofia muscular, enquanto o exercício muito intenso reduziria a resposta desejada<sup>32,44-47</sup>.

A degradação proteica dos grupamentos musculares solicitados durante o exercício de força permanece elevada por até 24 h e a síntese proteica muscular permanece elevada por até 24 a 36 h e 48 h, em indivíduos treinados e não treinados, respectivamente (Figura 11.5). Desse modo, os protocolos de treinamento de força que não permitem ao menos 48 h de recuperação entre as sessões de treinamento podem acarretar um menor efeito sobre a hipertrofia muscular<sup>44,48</sup>.

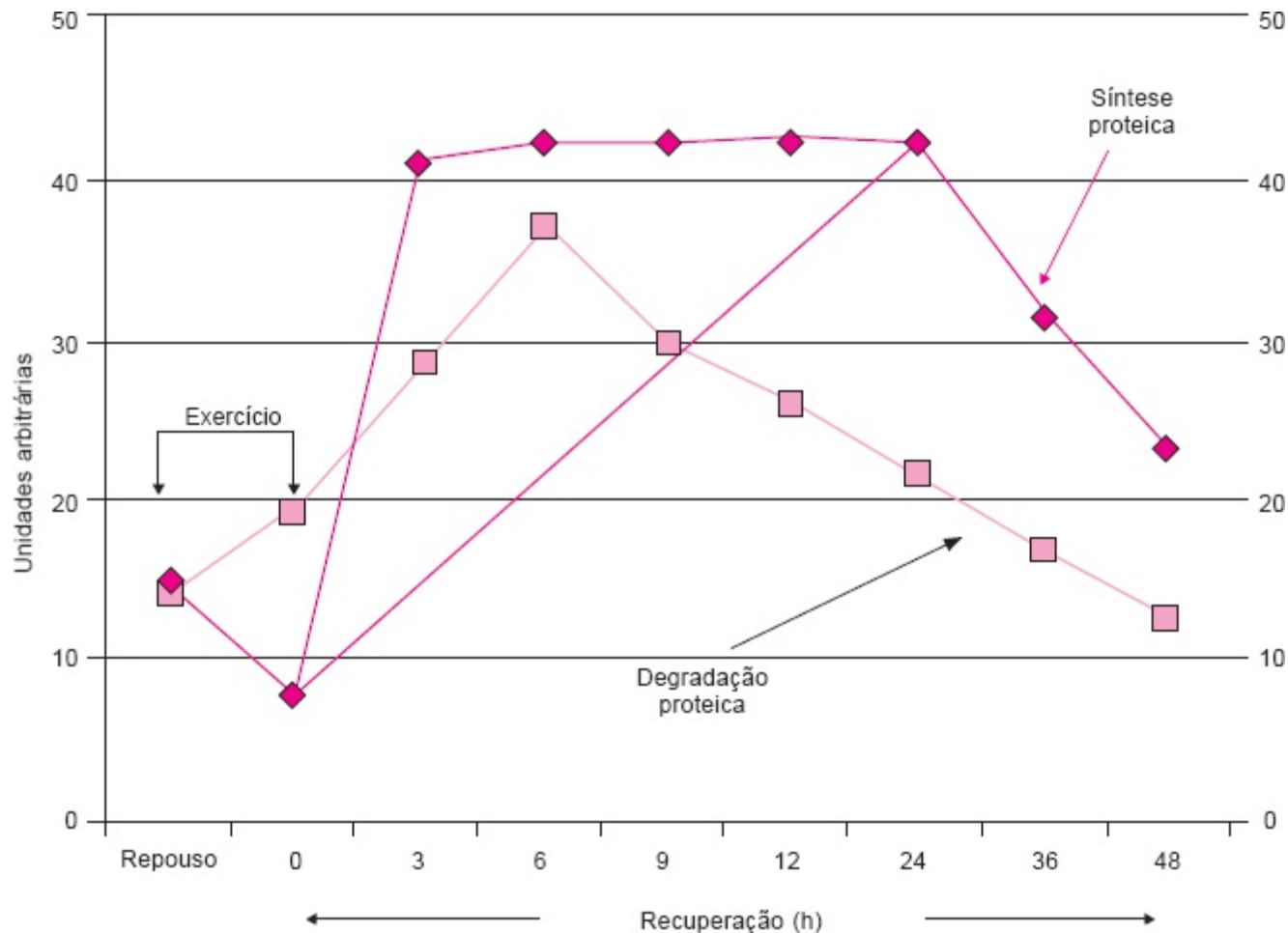


O exercício de força representa um estímulo potente para a hipertrofia do músculo esquelético em humanos. A hipertrofia ocorre quando a taxa de síntese proteica muscular excede a taxa de degradação, de tal modo que o equilíbrio proteico muscular seja positivo. O efeito agudo do exercício de força intenso melhora o equilíbrio proteico, porém, na ausência de ingestão de alimentos, o equilíbrio permanece negativo (catabólico) (Figura 11.6)<sup>31-33,47</sup>.



**Figura 11.4** Visão geral das principais fontes para o *pool* de aminoácidos livres no músculo esquelético e os processos metabólicos que afetam este *pool*. Modificada de Gibala<sup>24</sup>.





**Figura 11.5** Síntese e degradação proteica muscular durante e após o exercício de força. O equilíbrio proteico positivo é necessário para a ocorrência de hipertrofia muscular e, portanto, o tempo de recuperação entre as sessões de treinamento, bem como a ingestão de energia/macronutrientes durante este período pós-exercício influenciarão a resposta muscular. Adaptada de Lemon<sup>46</sup>.

É geralmente aceito que após semanas ou meses de treinamento de força, o crescimento muscular ocorra como um resultado crônico de elevações transitórias da síntese proteica acima daquelas da degradação proteica durante o período de recuperação entre as sessões consecutivas de exercício<sup>45,49</sup>. Além disso, a interação entre o metabolismo proteico e os nutrientes ingeridos nesse período determinará o impacto da dieta sobre a hipertrofia muscular<sup>33,48,50,51</sup>.

Visando maximizar o ganho de massa muscular, é necessário otimizar os fatores que promovam a síntese proteica e diminuam a degradação proteica. Todavia, um grande número de potenciais fatores pode influenciar as alterações induzidas pelo exercício sobre o metabolismo proteico muscular, incluindo tipo, intensidade, frequência e duração do exercício, fatores hormonais e a duração do período de recuperação pós-exercício de força<sup>32,47,48</sup>. Além disso, alterações dietéticas podem influenciar o metabolismo proteico e é comumente aceito por muitos atletas e praticantes recreacionais de exercício de força que a ingestão de diversos suplementos nutricionais pode aumentar o ganho normal na hipertrofia da fibra muscular. Não obstante, enquanto argumentos teóricos podem frequentemente ser utilizados para justificar o potencial benefício da suplementação, há geralmente poucas evidências científicas que sustentam tais práticas<sup>52</sup>.

Hormônios, especialmente insulina e testosterona, apresentam relevantes funções, tais como reguladores da síntese proteica muscular e da hipertrofia muscular. Após o exercício de força, a insulina apresenta um papel permissivo em relação à síntese proteica muscular, ao mesmo tempo em que este hormônio pode inibir o aumento da degradação proteica muscular<sup>32</sup>. A ingestão de

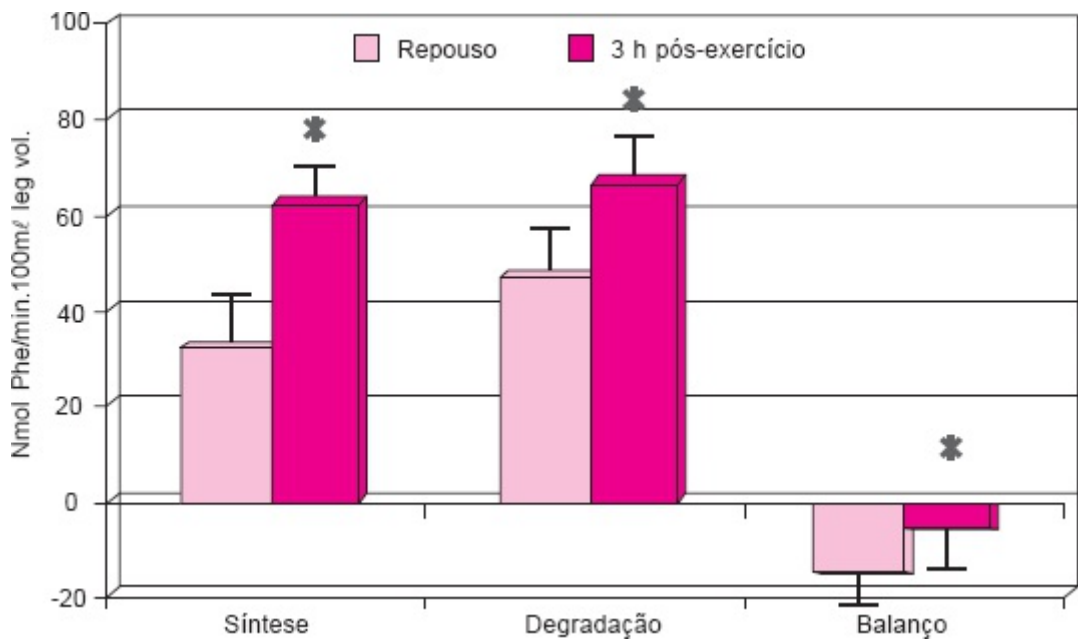
pequenas quantidades de aminoácidos – na forma de alimentos – combinada com a ingestão de carboidratos pode transitoriamente aumentar o anabolismo proteico muscular<sup>50,51</sup>. Todavia, essas respostas transitórias, que podem ser traduzidas em um apreciável aumento de massa muscular durante um período prolongado de treinamento, não foram ainda totalmente esclarecidas.

**Efeitos agudos do exercício de força sobre a síntese proteica**

Estimulação da síntese proteica muscular tem sido verificada após uma sessão de exercício de força (Quadro 11.2 e Figura 11.5). Contudo, outros estudos não observaram aumento da síntese proteica muscular decorrente do efeito agudo do exercício de força. Essas discrepâncias entre os resultados podem decorrer do estado de treinamento dos indivíduos, uma vez que uma diminuição, induzida pelo treinamento (efeito crônico), em relação à síntese proteica pós-exercício de força (efeito agudo) tem sido observada em humanos<sup>33,44</sup>.

QUADRO 11.2		Alteração direcional – a partir do repouso ou de valores-controle – da síntese proteica muscular pós-exercício.
Tipo de exercício	Intensidade	Resposta da síntese proteica ao exercício
Exercício de força	Alta	↑
	Moderada	↔
Exercício de <i>endurance</i>	Alta	↑
	Moderada	↔ ou ↑

Modificado de Tipton e Wolfe<sup>33</sup>.



**Figura 11.6** Síntese proteica muscular, degradação proteica muscular e equilíbrio proteico muscular determinados no repouso e 3 a 4 h após uma sessão de exercício de força em indivíduos não treinados. \*  $p < 0,05$  versus repouso. Adaptada de Biolo *et al.*<sup>31</sup> e Tipton e Wolfe<sup>33</sup>.

**Efeitos agudos do exercício de força sobre a degradação proteica**

Estudos com indivíduos não treinados demonstraram aumento da degradação proteica muscular após a sessão de exercício de força, porém, em menor extensão em relação ao aumento observado na síntese proteica (Quadro 11.3). Portanto, o saldo proteico muscular (síntese – degradação) é menos negativo após o exercício de força, o que reforça a relevância da alimentação pós-exercício, uma vez que esta possibilita que o saldo proteico muscular se torne positivo<sup>31,33,53</sup>.

**Intervenções nutricionais pós-exercício de força**

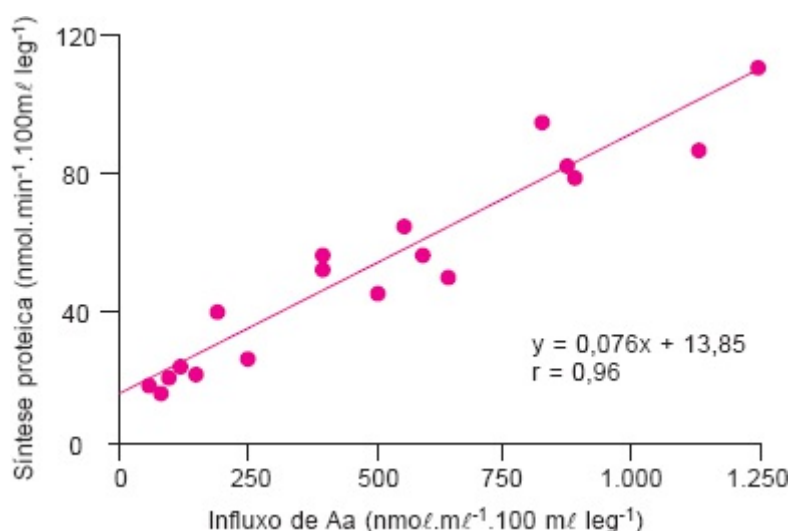
Uma sessão de exercício de força aumenta a síntese e a degradação proteica no período pós-exercício, com menor grau na degradação de proteína muscular, tendo consequentemente como resultado um equilíbrio menos negativo (ver Figura 11.5). Ao mesmo tempo, verifica-se que a ingestão de aminoácidos isoladamente aumenta a taxa de síntese proteica muscular<sup>35,50</sup>. Contudo, o mais potente iniciador da síntese proteica muscular é a combinação de exercício de força e aumento da disponibilidade de aminoácidos (Figuras 11.7 e 11.8)<sup>31,47,51</sup>. Além disso, em razão de o aumento da concentração plasmática de insulina aparentemente inibir a degradação proteica muscular pós-exercício de força, a adição de carboidratos na refeição contendo proteínas pode aumentar o anabolismo muscular<sup>32,33,48,54</sup>.

QUADRO 11.3		Alteração direcional – a partir do repouso ou de valores-controle – da degradação proteica muscular pós-exercício.
Tipo de exercício	Intensidade	Resposta da degradação proteica ao exercício
Exercício de força	Alta	↑
	Moderada	↔
Exercício de endurance	Alta	↑
	Moderada	↔ ou ↑

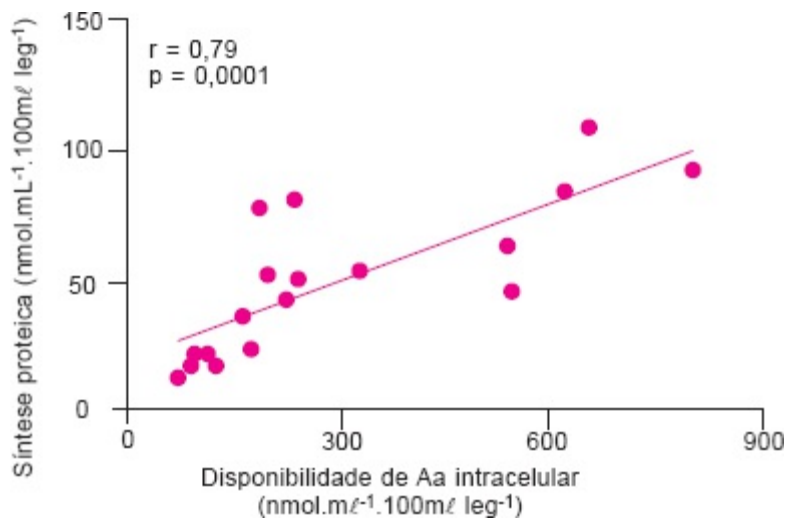
Modificado de Tipton e Wolfe<sup>33</sup>.

Rasmussem *et al.*<sup>55</sup> recentemente forneceram evidências que ressaltam a importância da alimentação no período pós-exercício de força. Nesse estudo, após as séries de exercício de força, os indivíduos ingeriram 35 g de sacarose e 6 g de aminoácidos essenciais, diluídos em 500 ml de água, 1 ou 3 h após o exercício de força. O grupo-placebo recebeu água com adoçante artificial. A ingestão de carboidratos e aminoácidos 1 h pós-exercício de força causou aumento substancial e transitório da concentração plasmática de insulina, o qual foi acompanhado por um aumento significativo do equilíbrio proteico muscular durante o período de 1 a 2 h pós-exercício

(Figuras 11.9 e 11.10). O equilíbrio proteico durante os períodos de 2 a 3 h e 3 a 4 h pós-exercício não diferiu significativamente em relação aos valores pré-ingestão. Similarmente, a ingestão de carboidratos e aminoácidos 3 h após o término da sessão de exercício de força acarretou um aumento significativo do equilíbrio proteico muscular durante 3 a 4 h pós-exercício (Figuras 11.11 e 11.12). Todavia, não houve diferença significativa dos demais tempos avaliados em relação aos valores basais. Esses resultados ressaltam a relevância fisiológica das alterações agudas no equilíbrio proteico muscular que ocorrem por meio de uma intervenção nutricional pós-exercício de força. Desse modo, a ingestão de proteína e carboidrato durante as horas iniciais após uma sessão de exercício de força promove um aumento agudo no equilíbrio proteico muscular, quando comparado ao estado de jejum. Os mecanismos envolvidos não estão totalmente elucidados, mas são comumente relacionados com o aumento da disponibilidade intracelular de aminoácidos e/ou aumento da concentração sérica de insulina<sup>34,48,51,52</sup>. Cabe ressaltar que a interação dos processos metabólicos pós-exercício e o aumento da disponibilidade de aminoácidos maximizam a estimulação da síntese proteica muscular, o que resulta em maior anabolismo muscular em relação à situação em que os aminoácidos provindos da dieta não estão presentes<sup>34,48</sup>.



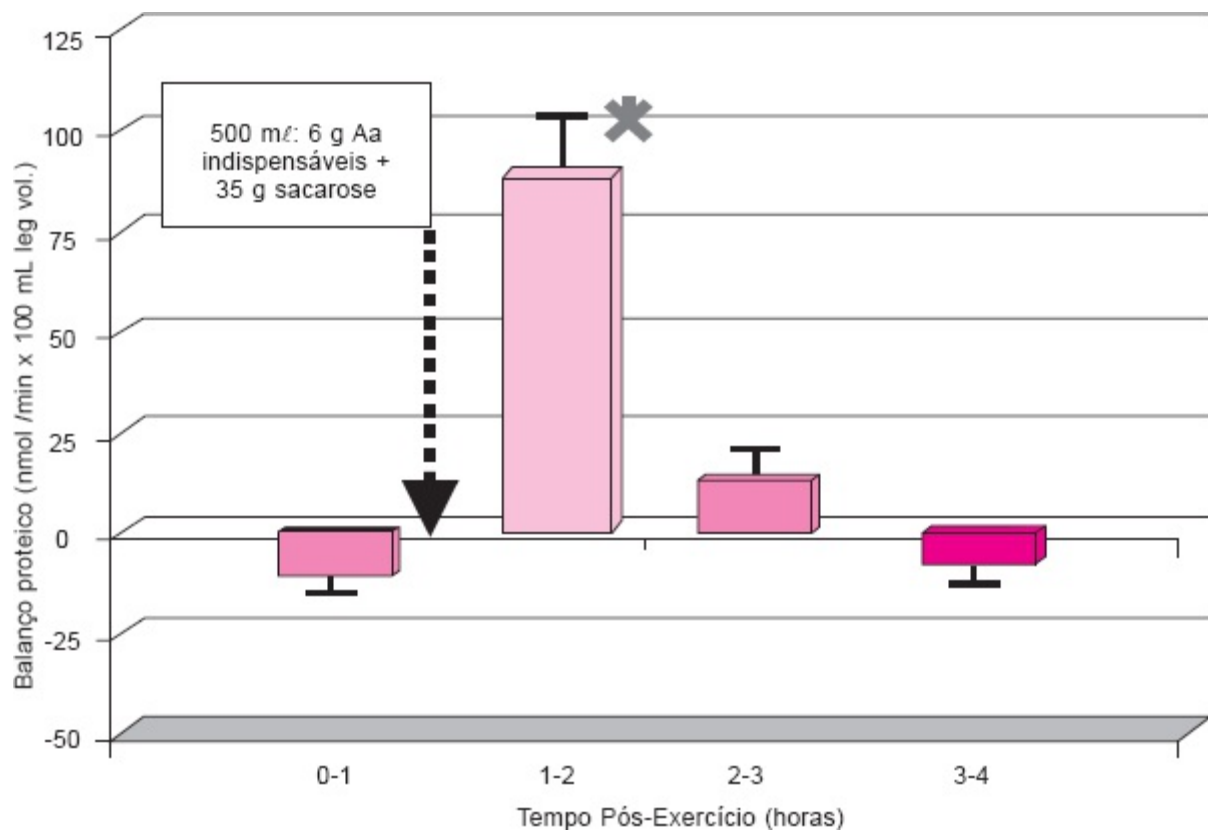
**Figura 11.7** Relação entre influxo de aminoácidos (Aa) (concentração arterial *versus* fluxo sanguíneo) e síntese proteica muscular em diferentes condições. Adaptada de Wolfe<sup>34</sup>.



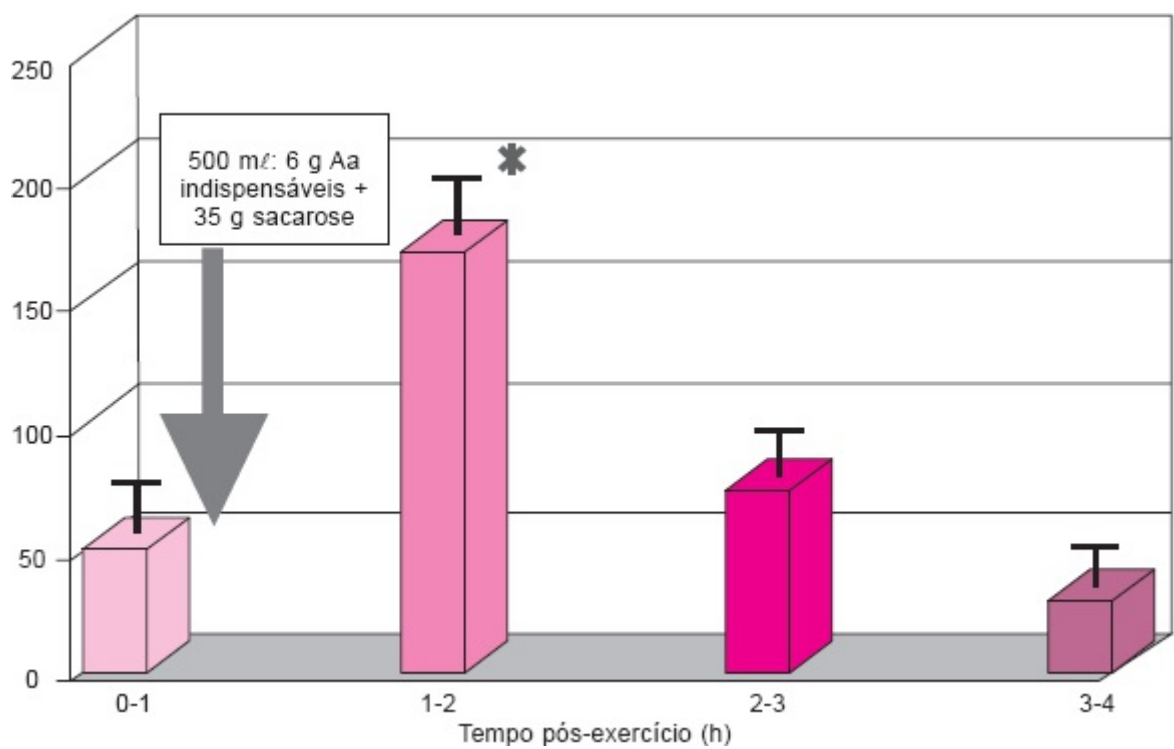
**Figura 11.8** Relação entre disponibilidade intracelular de aminoácidos (Aa) e síntese proteica muscular. Modificada de Tipton e Wolfe<sup>33</sup>.

Proteínas do soro do leite e caseína apresentam diferentes propriedades digestórias: esta apresenta um esvaziamento gástrico mais lento em comparação àquelas, o que torna possível denominar a caseína como uma proteína *slow* e as proteínas do soro do leite como proteína *fast*. Aminoácidos oriundos da caseína aparecem no sangue mais lentamente e o pico aminoacídico sanguíneo apresenta menor magnitude, apesar de a resposta perdurar por mais tempo em comparação à ingestão de proteínas do soro do leite<sup>56</sup>.

Estudos em humanos demonstram que o efeito anabólico da ingestão de proteínas está relacionado com o aumento da concentração de aminoácidos livres no sangue, que acarreta maior disponibilidade de aminoácidos para o músculo esquelético. Em indivíduos cuja capacidade de anabolismo proteico foi reduzida pela ausência de ingestão de energia não proteica, a ingestão de proteínas *fast* (proteínas do soro do leite ou mistura de aminoácidos) induziu um significativo aumento da concentração de aminoácidos livres no sangue. Tal fato resultou em um marcante aumento do catabolismo de aminoácidos e na estimulação temporária da síntese proteica corporal. Por outro lado, quando aminoácidos foram fornecidos de modo mais contínuo, ou seja, por meio da ingestão de caseína ou em pequenas refeições frequentes, verificou-se que o catabolismo de aminoácidos não foi estimulado, uma vez que o aumento da concentração de aminoácidos no sangue foi moderado<sup>57</sup>. Além disso, observou-se menor degradação proteica corporal e maior retenção de aminoácidos oriundos da dieta nos tecidos esplâncnicos com a ingestão de proteínas *slow* em comparação às do tipo *fast*<sup>57</sup>. Cabe ressaltar que a ingestão simultânea de energia não proteica com proteína promove menor diferença entre as respostas sobre o *turnover* proteico decorrentes da ingestão de proteínas *slow* e *fast*, em razão de a velocidade de digestão diferir menos ou devido ao fato de a ingestão de energia adicional reduzir as diferenças no catabolismo de aminoácidos entre as duas situações<sup>56</sup>.

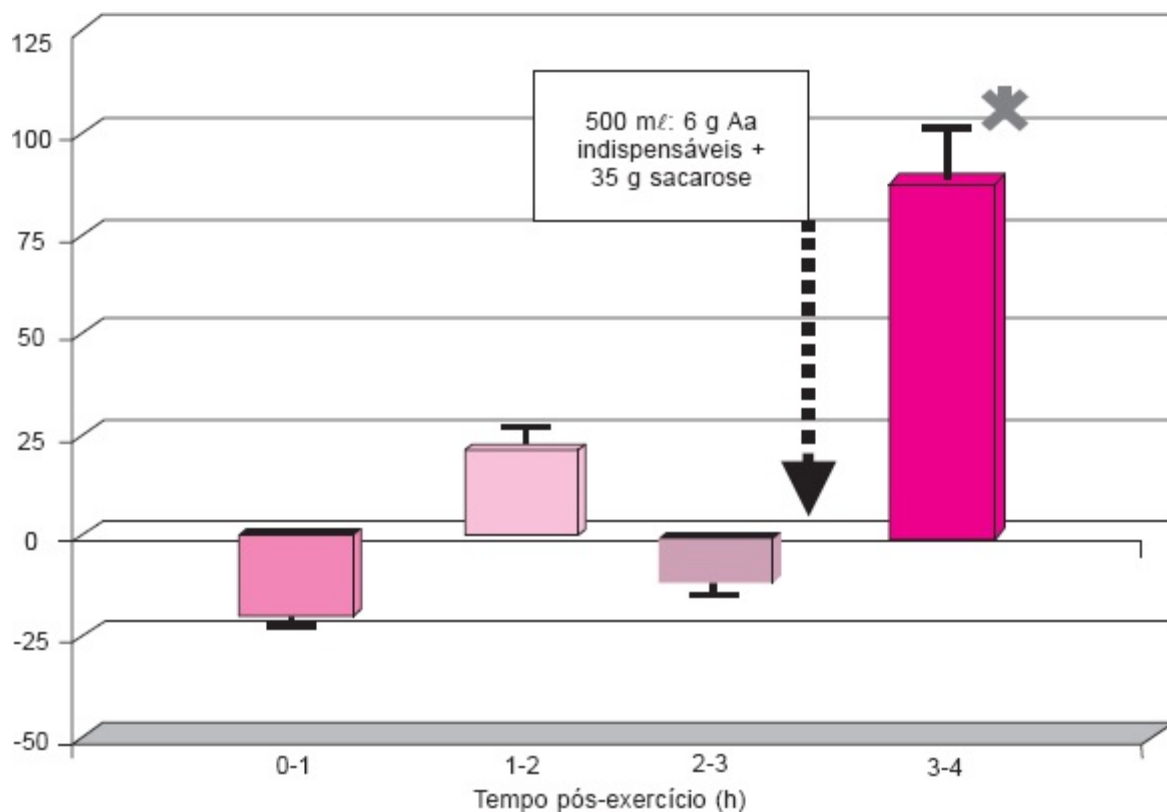


**Figura 11.9** Equilíbrio proteico muscular pós-exercício de força. Uma solução (500 mL) contendo 6 g de aminoácidos (Aa) indispensáveis e 35 g de sacarose foi ingerida 1 h após o término da sessão de exercício de força. \*  $p < 0,05$  versus placebo e condição pré-ingestão. Modificada de Rasmussen *et al.*<sup>55</sup>

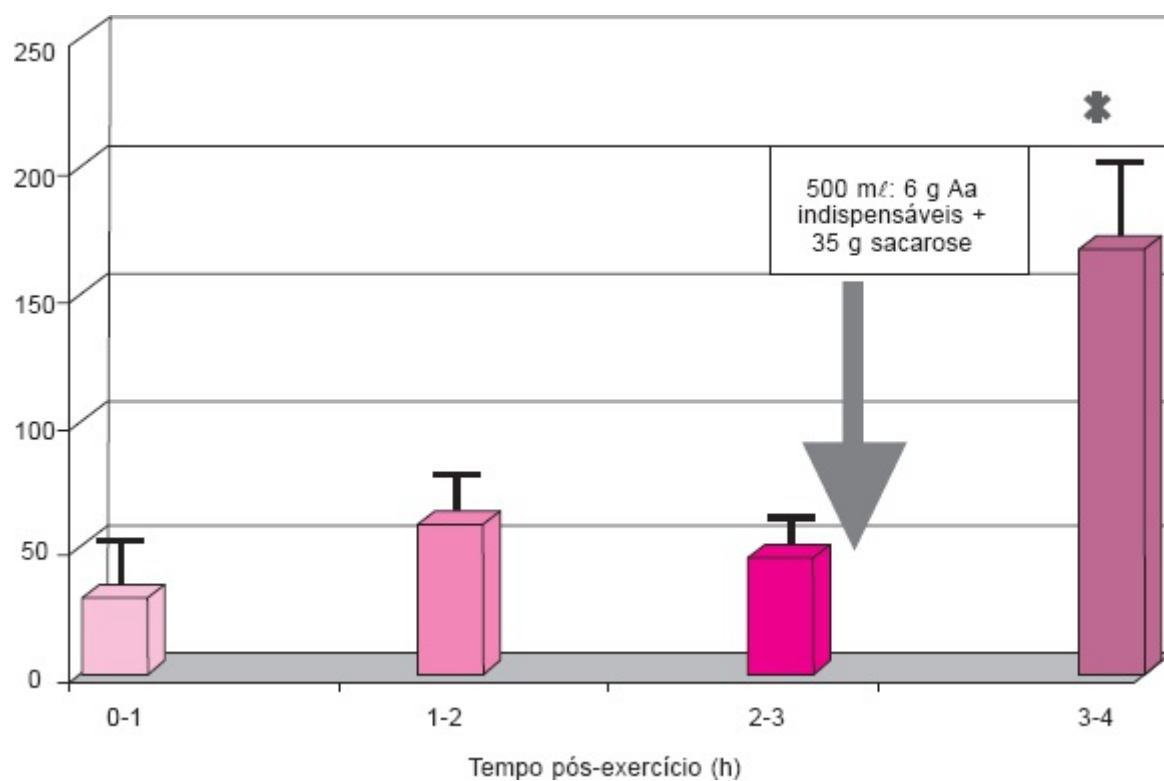


**Figura 11.10** Síntese proteica muscular pós-exercício de força. Uma solução (500 mL) contendo 6 g de aminoácidos (Aa) indispensáveis e 35 g de sacarose foi ingerida 1 h após o término da sessão de exercício de força. \*  $p < 0,05$  versus placebo e condição pré-ingestão. Modificada de Rasmussen *et al.*<sup>55</sup>





**Figura 11.11** Equilíbrio proteico muscular pós-exercício de força. Uma solução (500 mL) contendo 6 g de aminoácidos (Aa) indispensáveis e 35 g de sacarose foi ingerida 3 h após o término da sessão de exercício de força. \* $p < 0,05$  versus placebo e condição pré-ingestão Modificada de Rasmussen *et al.*<sup>55</sup>



**Figura 11.12** Síntese proteica muscular pós-exercício de força. Uma solução (500 mL) contendo 6 g de

aminoácidos (Aa) indispensáveis e 35 g de sacarose foi ingerida 3 h após o término da sessão de exercício de força. \* $p < 0,05$  versus placebo e condição pré-ingestão. Modificada de Rasmussen *et al.*<sup>55</sup>

O efeito da ingestão de uma bebida contendo 20 g de caseína ou 20 g de proteínas do soro do leite sobre o anabolismo proteico muscular 1 h após uma sessão de exercício de força foi avaliado por Tipton *et al.*<sup>54</sup>. Nesse estudo, foi verificado que a ingestão aguda de ambas as proteínas pós-exercício resultou em aumentos similares no equilíbrio proteico muscular, acarretando um saldo de síntese proteica muscular, apesar das diferentes respostas em relação ao aumento da concentração sanguínea de aminoácidos. Portanto, a ingestão de caseína e proteínas do soro do leite após o exercício de força estimula o saldo de síntese proteica muscular por meio do fornecimento de aminoácidos indispensáveis, ao mesmo tempo em que representa uma estratégia nutricional efetiva para promover a hipertrofia muscular.

Burke *et al.*<sup>58</sup> verificaram que homens suplementados com proteína do soro do leite ( $1,2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  de massa corporal) apresentaram maior aumento da massa corporal magra em comparação ao grupo-placebo após 6 semanas de treinamento de força. Cabe ressaltar que, nesse estudo, a ingestão total de proteínas foi cerca de duas vezes maior no grupo suplementado com proteínas do soro do leite que no grupo-placebo ( $2,1 \text{ g}$  versus  $1,2 \text{ g}$  proteína. $\text{kg}^{-1}$  de massa corporal).

Uma vez que o leite representa um potente secretagogo de insulina, ao mesmo tempo em que fornece proteína como fonte de aminoácidos, foi avaliado em um estudo se a ingestão de leite poderia representar uma estratégia nutricional pós-exercício de força que promovesse a estimulação do anabolismo muscular<sup>59</sup>. Para tanto, três grupos de voluntários ingeriram uma das três seguintes bebidas: 237 g de leite desnatado, 237 g de leite integral e 393 g de leite desnatado, sendo esta última isocalórica em relação ao leite integral. A ingestão das bebidas ocorreu 1 h após o término de uma sessão de exercícios de força. O saldo de captação de aminoácidos no músculo esquelético – parâmetro representativo de saldo de síntese proteica muscular – foi maior no grupo que ingeriu leite integral em comparação àquele que ingeriu leite desnatado (237 g), o que sugere que a ingestão de leite integral pós-exercício de força pode ter aumentado a utilização dos aminoácidos disponíveis para a síntese proteica. Não houve diferença, nesse estudo, na área sob a curva da resposta da insulina sérica entre os grupos. Desse modo, não é provável que a insulina seja um fator relevante na explicação dos resultados observados. Todavia, a partir dessa experiência verifica-se a necessidade de estudos que avaliem se a maior ingestão de lipídios e de energia concomitante com a ingestão de uma fonte alimentar proteica promove aumento da utilização de aminoácidos para a síntese proteica muscular.

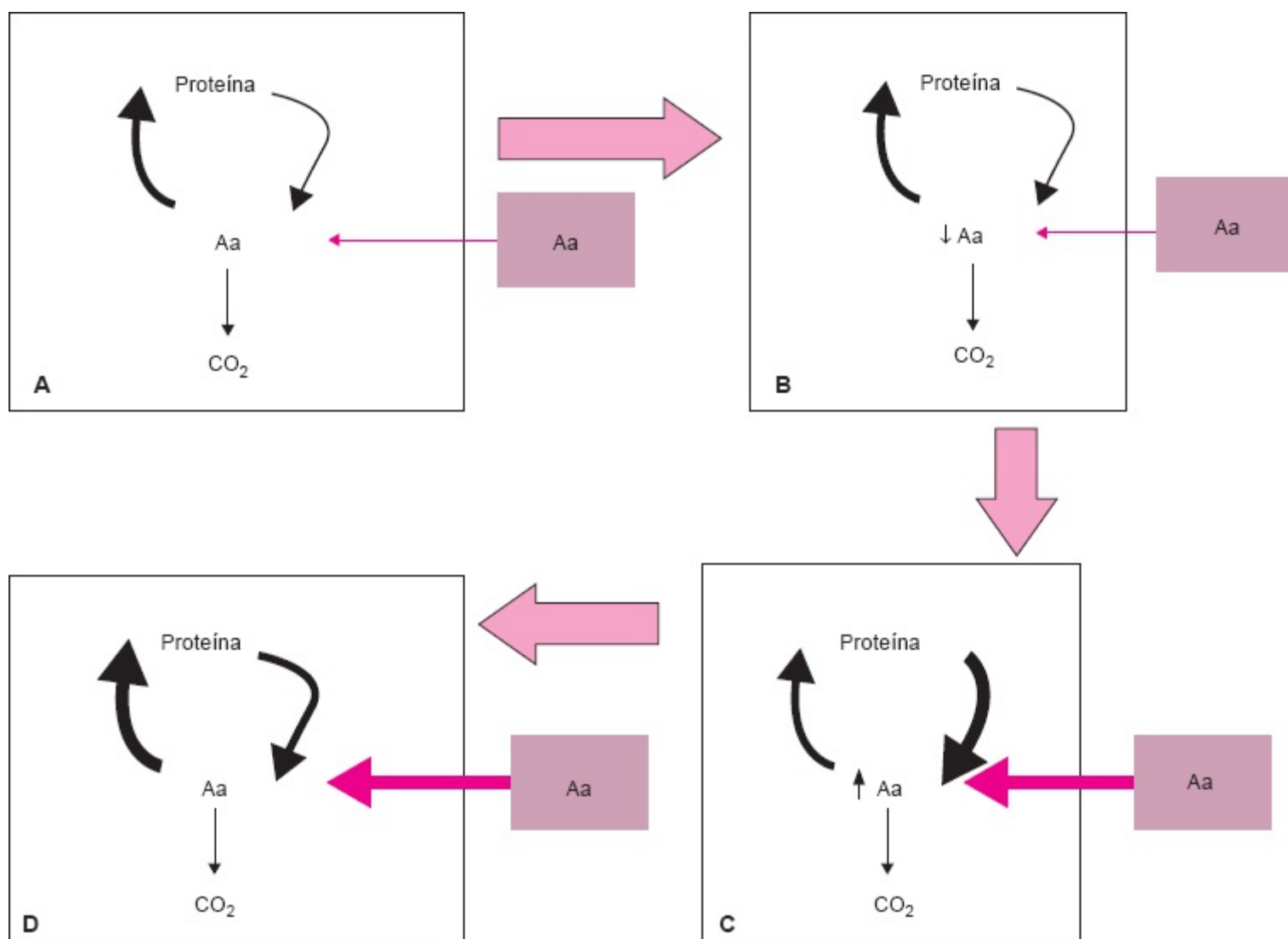
Em resumo, enquanto o exercício de força pode diminuir o saldo da degradação proteica muscular na ausência de nutrientes, o saldo positivo ou anabolismo ocorre em resposta à ingestão de nutrientes (Figuras 11.13 e 11.14)<sup>34,35,47,60</sup>. Como uma recomendação prática, portanto, a alimentação pós-exercício deve inicialmente priorizar a hidratação do indivíduo, aliada à ingestão de carboidratos ( $1 \text{ g/kg}$  de massa corporal) e proteínas (6 a 10 g). Cabe ressaltar que esse consumo de proteína pode ser realizado por meio da utilização de alimentos, em razão da baixa quantidade a ser ingerida.

## ■ Exercício de endurance

### *Efeitos agudos do exercício de endurance sobre a síntese proteica*

Estudos com exercícios de *endurance* apresentam resultados contraditórios em relação à síntese

proteica, que podem estar relacionados com o estado de treinamento do indivíduo, uma vez que indivíduos não treinados parecem aumentar a síntese proteica muscular pós-exercício, enquanto indivíduos treinados não demonstram tais efeitos agudos induzidos pelo exercício de *endurance*. Alternativamente, ou em adição ao efeito do estado de treinamento, a intensidade de exercício pode representar um determinante da resposta da síntese proteica muscular para o exercício de *endurance*, uma vez que estudos sugerem que a intensidade de exercício influencia a resposta da síntese proteica (ver Quadro 11.2). Diversos estudos têm relatado diminuição da síntese proteica muscular após o exercício de *endurance* intenso, sendo esta diminuição principalmente relacionada com o aumento da intensidade do exercício. Além disso, a magnitude da supressão da síntese proteica parece ser proporcional à duração da atividade<sup>33,46,53,61</sup>.



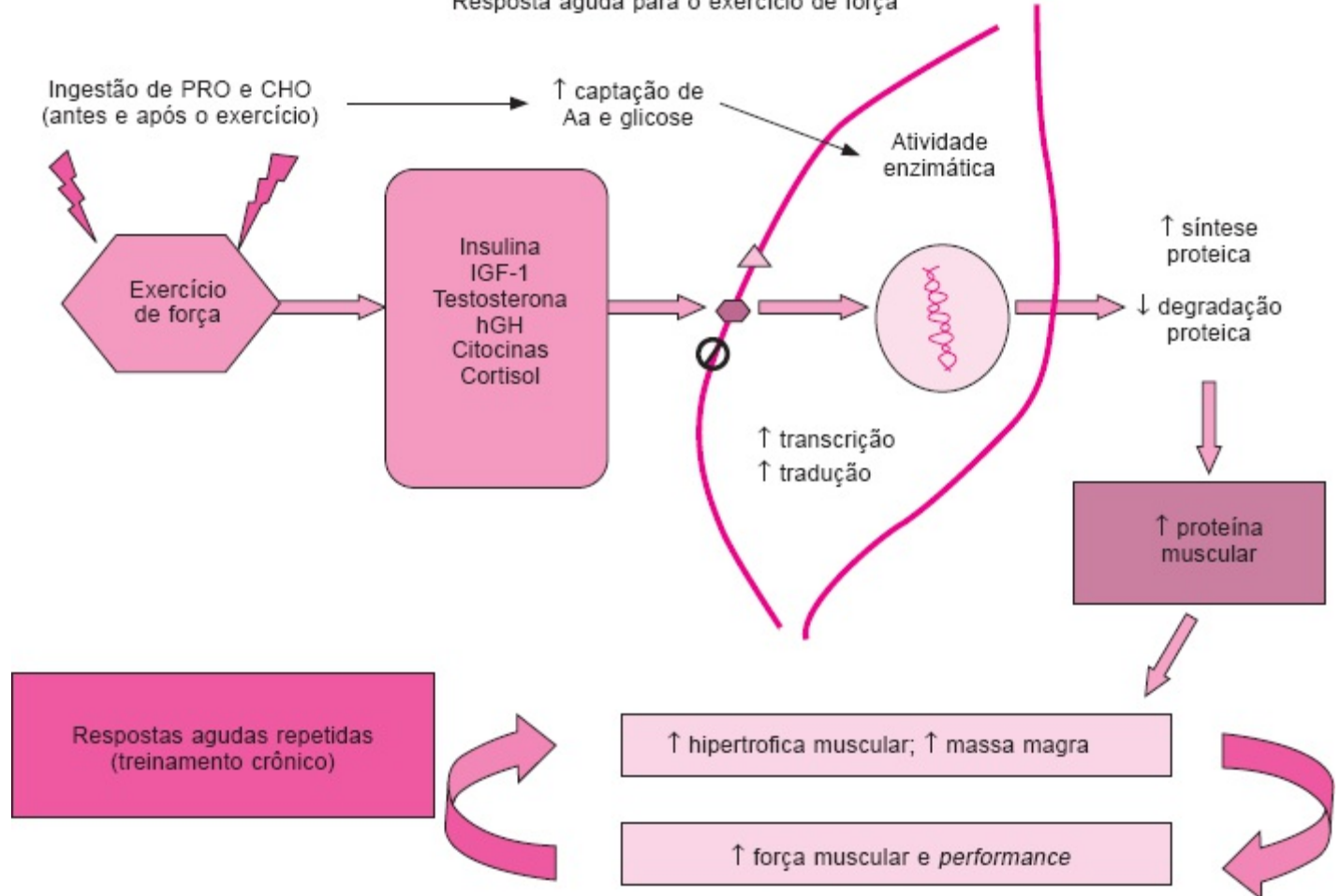
**Figura 11.13** Esquema hipotético do metabolismo proteico em uma célula muscular pós-exercício. Iniciando-se no canto esquerdo superior e seguindo no sentido horário: **(A)** fatores ainda desconhecidos estimulam a síntese proteica muscular, o que acarreta **(B)** diminuição da concentração intracelular de aminoácidos; **(C)** a diminuição da concentração intracelular de aminoácidos estimula o aumento da degradação proteica e/ou influxo de aminoácidos; **(D)** o aumento da disponibilidade de aminoácidos a partir da degradação proteica e/ou aumento do influxo pela célula muscular estimula o aumento da síntese proteica muscular. Aa = aminoácidos. Adaptada de Tipton e Wolfe<sup>33</sup>.

Um dos primeiros relatos da influência do exercício sobre a síntese proteica muscular demonstrou que o exercício leve – produzido pela natação, em ratos, por 1 h – diminuiu a síntese proteica em 17%. O exercício mais intenso – de corrida em esteira – reduziu a síntese em 30% e uma corrida exaustiva de 3 h inibiu a síntese em 70%. Esses resultados ressaltam que os efeitos catabólicos no músculo esquelético induzidos pelo exercício são dependentes da intensidade e da duração da atividade<sup>37,46,62</sup>.

O estudo da síntese proteica em músculos que contenham fibras dos tipos I e II possibilita a obtenção de uma média da participação de diferentes tipos de proteínas no músculo, que podem responder diferentemente em cada sessão de exercício. Metodologias recentes tornam possível examinar as taxas de síntese proteica de subfrações miofibrilares, mitocondriais e sarcoplasmáticas, bem como de proteínas individuais em humanos *in vivo*. Desse modo, a síntese de proteínas miofibrilares é primariamente relacionada com o estímulo decorrente do exercício de força, enquanto outras proteínas (p. ex., mitocondriais) mais prontamente respondem ao estímulo provocado pelo exercício de *endurance*<sup>33,53</sup>.

### ***Efeitos agudos do exercício de endurance sobre a degradação proteica***

É comumente aceito que durante o exercício de *endurance* ocorre um saldo de degradação de proteínas corporais, predominantemente no fígado e no músculo, uma vez que se verificam a diminuição da taxa de síntese proteica e o aumento da taxa de degradação nestes tecidos. No músculo, contudo, o aumento da taxa de degradação parece ser referente às proteínas não contráteis, enquanto a taxa de degradação de proteínas contráteis parece ser suprimida. Além disso, cabe ressaltar que o grau pelo qual a síntese e a degradação proteica são reduzidas ou aumentadas, respectivamente, é dependente da intensidade e da duração do exercício (ver Quadro 11.3)<sup>46,61</sup>.



**Figura 11.14** Via de adaptação. Uma série aguda de exercício de força promove complexa liberação de hormônios catabólicos e anabólicos que interagem com receptores específicos em diversos tecidos-alvo, como o músculo esquelético. A ingestão de nutrientes antes e depois do exercício de força altera a resposta hormonal e a oferta e a disponibilidade de nutrientes para o tecido muscular. A combinação de nutrientes e hormônios interage para iniciar a sinalização celular que influencia a atividade enzimática e a transcrição e a tradução de proteínas. O equilíbrio entre hormônios catabólicos e anabólicos e a disponibilidade de nutrientes (ou seja, glicose e aminoácidos) influenciará a regulação do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Ao longo do tempo, se essa resposta aguda ao exercício de força é de suficientes magnitude e duração, ocorrem a incorporação de proteína e a hipertrofia da célula muscular. O aumento da massa muscular, por sua vez, promove o aumento da força nas subsequentes sessões de treinamento, o que influencia a resposta aguda ao exercício de força. Aa = aminoácido; CHO = carboidrato; hGH = hormônio do crescimento humano; IGF-I = fator de crescimento similar à insulina I; PRO = proteína. Modificada de Volek<sup>60</sup>.

## ■ Regulação da síntese e da degradação proteicas e exercício

Estudos recentes sobre o metabolismo proteico têm verificado os potenciais reguladores da síntese e da degradação proteicas. A síntese de proteínas é aumentada em resposta à insulina, ao hormônio do crescimento, à leucina e a outros aminoácidos, porém é diminuída pelo exercício físico, pela reduzida ingestão de proteínas da dieta e pela diminuição do estado energético celular<sup>31,48,50,52,63</sup>.

Por outro lado, a degradação proteica é aumentada em resposta ao jejum, ao exercício e aos glicocorticoides. Entretanto, é diminuída pela infusão de leucina, pela ingestão de proteínas e pela infusão de triacilgliceróis de cadeia média. Existem diversos potenciais reguladores da síntese e

da degradação proteicas e o saldo do *turnover* proteico é decorrente da soma destes reguladores. Contudo, cabe destacar o papel hormonal durante o exercício, uma vez que é considerado um dos mais potentes reguladores do *turnover* proteico corporal. Por exemplo, durante o exercício prolongado, o aumento da concentração de glucagon e glicocorticoides pode promover uma diminuição da síntese proteica e um aumento da degradação proteica<sup>32-35,53</sup>.

## ■ Efeitos do treinamento crônico sobre o metabolismo proteico muscular

Apesar de muitos adultos saudáveis, com massa corporal estável, estarem em estado de saldo proteico muscular equilibrado (síntese proteica = degradação proteica), é evidente que o treinamento crônico durante um período de tempo promove hipertrofia muscular, ou seja, ocorre um saldo de síntese proteica muscular durante o período de treinamento<sup>33,42,45,53</sup>.

A comparação entre atletas de força e de *endurance* (p. ex., maratonistas) demonstra que o treinamento de *endurance* resulta em menor hipertrofia muscular em relação ao treinamento de força. Contudo, o treinamento de *endurance* pode promover aumento de força muscular e da área transversa da fibra muscular. Portanto, parece que o treinamento de *endurance* apresenta um efeito positivo sobre o saldo proteico muscular, ao menos em relação a algumas proteínas ou subfrações proteicas, tais como proteínas mitocondriais<sup>33,53</sup>.

O aumento de proteína muscular como resultado do treinamento implica um saldo proteico muscular positivo. Sendo assim, embora em um determinado momento o saldo proteico possa estar positivo ou negativo, a somatória geral do equilíbrio proteico deve ser positiva. É mais provável que a hipertrofia muscular ocorra devido a diversos aumentos transitórios no equilíbrio proteico muscular em resposta ao exercício, do que ser causada por um aumento do saldo proteico muscular basal<sup>32,33,47</sup>. Rennie<sup>63</sup> enfatiza que é incomum que a taxa basal de síntese proteica seja elevada pelo treinamento, apesar de alguns estudos com idosos treinados relatarem esta hipótese. Provavelmente, esse resultado seja decorrente do efeito agudo da última sessão de exercício de força sobre a síntese proteica muscular. Portanto, o aumento de proteína muscular durante o período de treinamento seria decorrente da somatória das respostas positivas de cada sessão de exercício executada durante aquele período de treinamento. Coerente com essa hipótese é o fato de que a síntese proteica muscular e o saldo proteico muscular permanecem elevados acima dos valores basais por até 48 h após o término de uma sessão de exercício de força intenso<sup>49</sup>. A somatória dessas respostas repetidas muitas vezes ao longo do período de treinamento poderia ser esperada por representar um significativo ganho de massa muscular sem uma inerente alteração na taxa basal de síntese proteica muscular. Todavia, essas respostas induzidas pelo treinamento de força são dependentes também da alimentação do indivíduo durante o período de treinamento<sup>34,55</sup>.

Cabe ressaltar que as respostas de síntese e de degradação proteicas musculares induzidas pelo exercício de força em uma mesma carga relativa são ambas reduzidas em indivíduos treinados comparados àqueles não treinados<sup>49,64,65</sup>. Segundo Phillips *et al.*<sup>49</sup>, indivíduos não treinados apresentavam um substancial aumento da síntese e da degradação proteicas musculares após uma única sessão de exercício de força, enquanto a mesma sessão de exercício em indivíduos treinados acarretou menores alterações metabólicas.

Similarmente, foi observado em ratos treinados durante 8 semanas que a síntese proteica muscular em resposta ao exercício de força agudo não foi superior àquela do grupo-controle,

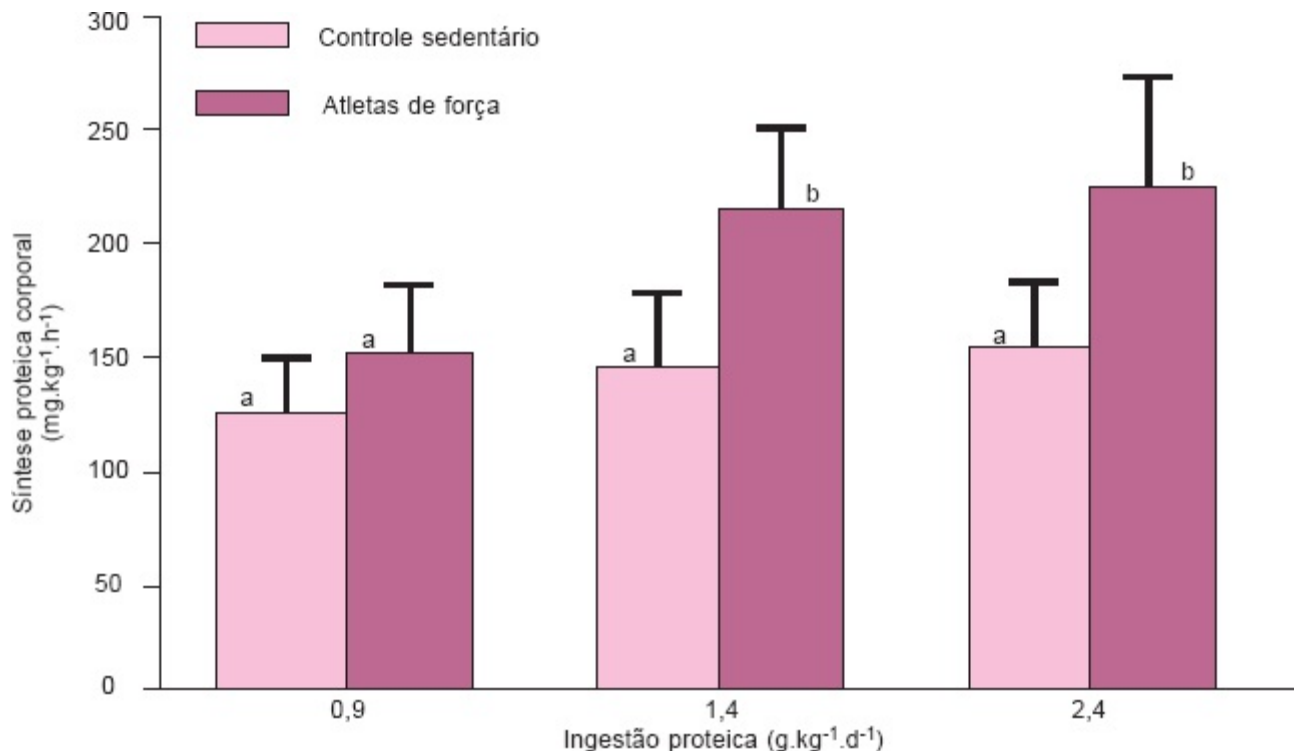


enquanto a síntese proteica muscular em animais não treinados submetidos à mesma sessão de exercício (mesma carga relativa) foi superior em relação aos valores do grupo-controle<sup>33,53</sup>.

## ■ Fatores que parecem influenciar a necessidade de ingestão de proteínas

A necessidade de ingestão proteica na dieta pode ser influenciada por alguns fatores, dentre os quais destacam-se:

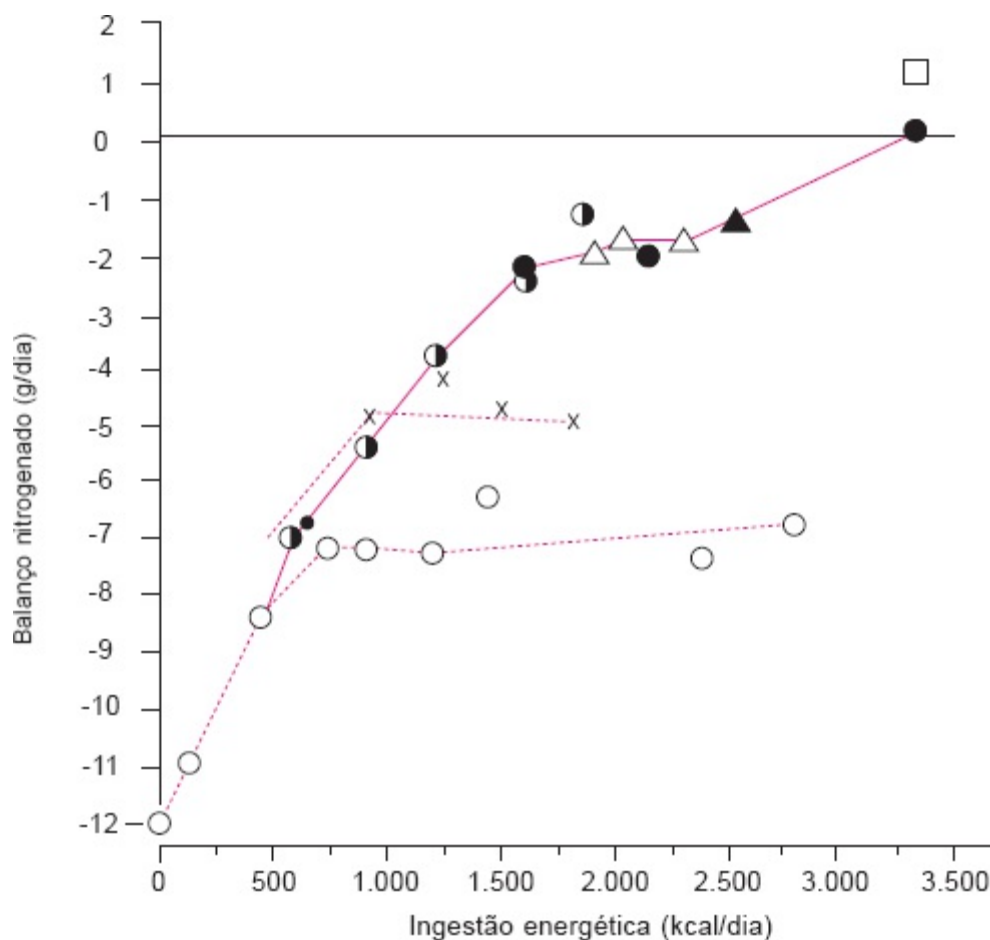
- Intensidade, duração e tipo de exercício: o aumento da intensidade e da duração do exercício, ao menos com exercícios aeróbicos, acarreta aumento da utilização de proteínas, presumivelmente como substrato energético<sup>32</sup>. O exercício de força acarreta aumento da necessidade de proteínas, porém, estudos demonstram que os mecanismos implicados neste processo não estão relacionados com o maior uso de proteínas como fonte de energia (Figura 11.15). Preferivelmente, a maior necessidade proteica é decorrente de alterações na taxa de síntese proteica muscular e da necessidade de manter uma maior massa muscular corporal<sup>38,44,61,66,67</sup>
- Equilíbrio energético: a ingestão inadequada de energia acarreta aumento da necessidade proteica na dieta, presumivelmente porque algumas das proteínas utilizadas normalmente para o processo de síntese de proteínas funcionais (enzimática) e estruturais (tecidual) são desviadas para o fornecimento de energia nesta condição metabólica (Figura 11.16). Aparentemente, esse efeito sobre a necessidade proteica é similar quando o déficit energético é causado pelo aumento do gasto energético (exercício físico). De fato, esse efeito pode ser potencialmente maior naqueles indivíduos fisicamente ativos, porquanto as necessidades proteicas são comumente elevadas para a manutenção de uma maior taxa de síntese proteica devido à presença de maior conteúdo de massa magra absoluta (atletas de força) ou de enzimas (atletas de *endurance*)<sup>38,44,61</sup>. Segundo Wolfe<sup>35</sup>, o equilíbrio energético pode ser igualmente ou mais relevante do que a ingestão de nitrogênio como um determinante do equilíbrio nitrogenado



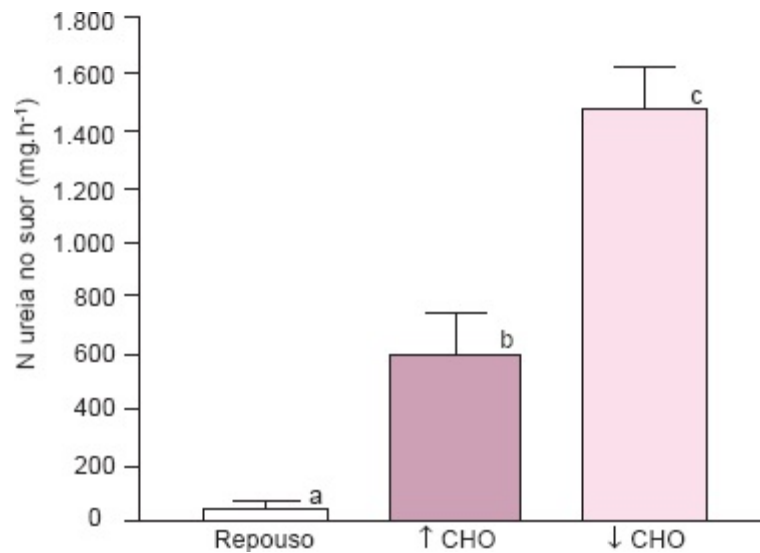
**Figura 11.15** Efeito do aumento da ingestão proteica sobre a síntese proteica em atletas de força *versus* controle. Notar que a síntese proteica aumentou ( $p < 0,05$ ) nos atletas de força quando a ingestão proteica aumentou de 0,9 para 1,4 g.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>. Porém, os resultados obtidos com a ingestão de 2,4 g.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup> não diferiram daqueles observados com a ingestão proteica de 1,4 g.kg<sup>-1</sup>.dia<sup>-1</sup>. Modificada de Lemon<sup>67</sup>.

- Aporte de carboidratos pela dieta: a ingestão de carboidratos por atletas é fundamental para obter um ótimo desempenho esportivo. A disponibilidade de carboidratos é essencial durante a contração muscular intensa aliada ao fato deste substrato produzir mais moles de ATP por mol de oxigênio quando comparado a lipídios e proteínas. Além disso, a ingestão de carboidratos é inversamente relacionada com a taxa de catabolismo proteico durante o exercício (Figura 11.17)<sup>38,61,66</sup>
- Tempo de treinamento: o treinamento em exercício de *endurance* regular parece aumentar a oxidação de aminoácidos, especialmente dos ACR. Além disso, estudos demonstram que indivíduos submetidos a treinamento de força podem apresentar maior necessidade proteica no período inicial de treinamento – a fim de sustentar o aumento do crescimento muscular – quando comparados àqueles que treinam visando a manutenção da massa muscular. Portanto, esse fato pode indicar que as necessidades proteicas podem diminuir com o decorrer do treinamento de força<sup>38,44,61,67</sup>
- Gênero: a maioria dos estudos sobre as necessidades de ingestão de proteínas em indivíduos fisicamente ativos tem sido realizada com homens. Todavia, existem resultados que sugerem que nas mulheres a necessidade por proteínas, ao menos em exercícios de *endurance*, é significativamente menor do que nos homens. Os mecanismos de ação responsáveis poderiam envolver respostas hormonais específicas do sexo, que favoreçam o metabolismo lipídico em mulheres ou que protejam a membrana muscular de lesões induzidas pelo exercício. Os efeitos do treinamento de força sobre as necessidades de proteínas de mulheres permanecem a serem estudados sistematicamente<sup>38,44,66</sup>

Idade: o exercício de força promove aumento da síntese proteica muscular em idosos de modo similar àquele observado em jovens. Desse modo, de maneira semelhante a indivíduos mais jovens, a força e o tamanho muscular em idosos poderiam influenciar as necessidades de ingestão proteica deste grupo. Além disso, crianças e adolescentes não têm sido sistematicamente estudados. Contudo, é possível que a mais elevada necessidade de ingestão proteica para o crescimento poderia favorecer o aumento da recomendação de ingestão de proteínas de jovens fisicamente ativos<sup>38,44,66</sup>.



**Figura 11.16** Efeito da ingestão energética sobre o equilíbrio nitrogenado. Cada linha representa uma ingestão proteica diferente, variando de 0 a 15 g de nitrogênio por dia. Os *círculos vazios* representam 0 g de ingestão; os *círculos cheios* representam a ingestão de 15 g de nitrogênio por dia (aproximadamente 94 g de proteína por dia); os *X* e os *círculos preenchidos parcialmente* representam ingestões intermediárias de nitrogênio. Adaptada de Wolfe<sup>34</sup>.



**Figura 11.17** Efeito do reduzido estoque endógeno de carboidratos (CHO) sobre a excreção de ureia (principal produto final da oxidação de aminoácidos) pelo suor durante exercício de *endurance* (60 min a 61% do consumo máximo de oxigênio [ $\text{VO}_2\text{máx}$ ]). Notar o aumento induzido pelo exercício ( $p < 0,05$ ) e o aumento ainda maior ( $> 2$  vezes) ( $p < 0,05$ ) da excreção de nitrogênio quando o exercício é realizado com depleção prévia dos estoques de carboidratos. Esses resultados indicam que a disponibilidade de carboidratos é inversamente relacionada com a taxa de catabolismo proteico durante o exercício. Modificada de Lemon<sup>46</sup>.

## ► Metabolismo de aminoácidos e exercício físico

A maior parte da energia necessária durante a realização de um exercício de *endurance* é oriunda do metabolismo oxidativo de carboidratos e de lipídios. Não obstante, sob determinadas circunstâncias, a oxidação de determinados aminoácidos pode contribuir com pequena parcela da demanda de energia durante o exercício de *endurance*. A contribuição da oxidação de aminoácidos para o gasto energético total é ínfima durante o exercício intenso de curta duração e representa de 3 a 6% do total de ATP fornecido durante o exercício prolongado em seres humanos. Além disso, no que concerne ao exercício de *endurance*, aminoácidos podem estar envolvidos na anaplerose de substratos, na função imune, na etiologia da fadiga central e na modulação de vários processos metabólicos no tecido muscular<sup>29,24</sup>.

## ■ Exercício de *endurance* de curta duração

O exercício exerce um significativo impacto sobre o *pool* de aminoácidos livres, porém, as mais relevantes alterações nas concentrações plasmática e muscular são relacionadas apenas a alguns aminoácidos específicos. Inicialmente, verifica-se que durante o exercício dinâmico de curta duração – tempo  $< 20$  min – apenas dois aminoácidos, glutamato e alanina, apresentam significativas alterações em suas concentrações dentro do tecido muscular. A concentração de glutamato parece ser mais sensível à contração muscular, uma vez que em uma intensidade de esforço físico relativamente baixa (25% do consumo máximo de oxigênio [ $\text{VO}_2\text{máx}$ ]), ocorre diminuição de cerca de 20% na concentração deste aminoácido, sem correspondente aumento da síntese de alanina. Contudo, em intensidades de exercício superiores ( $\geq 50\%$  do  $\text{VO}_2\text{máx}$ ), observa-se pronunciada diminuição da concentração intramuscular de glutamato – superior a 40% – durante os primeiros minutos de exercício, concomitantemente ao aumento recíproco da

concentração intramuscular de alanina. Em termos absolutos, a diminuição da concentração intramuscular de glutamato tende a ser maior do que o aumento da concentração de alanina. A diminuição da concentração de glutamato é especialmente interessante devido à posição central do glutamato no metabolismo de aminoácidos. Muitos aminoácidos sofrem reações de transaminação com o  $\alpha$ -cetoglutarato e formam glutamato, que pode novamente sofrer uma reação de transaminação ou ser desaminado, regenerando o  $\alpha$ -cetoglutarato em ambas as situações. Paralelamente, no plasma, verificam-se alterações similares às aquelas observadas no tecido muscular, ou seja, diminuição da concentração plasmática de glutamato e aumento da concentração de alanina<sup>68,69</sup>.

Durante o exercício de *endurance* verifica-se aumento do fluxo pela via glicolítica, o que promove o aumento da formação de piruvato, que pode atuar de quatro diferentes modos<sup>2,40</sup>: (1) como substrato para a reação catalisada pelo complexo enzimático piruvato desidrogenase, que fornece acetil-CoA para ser oxidado pelo ciclo de Krebs; (2) convertido para lactato pela enzima desidrogenase láctica (DHL); (3) convertido para oxaloacetato pela enzima piruvato carboxilase; e (4) convertido para alanina pela enzima ALT, em uma reação de transaminação entre o piruvato e o glutamato, que gera a formação de alanina e  $\alpha$ -cetoglutarato. Em relação a este último fato, destaca-se que a alta taxa de síntese de alanina durante os 30 min iniciais do exercício de *endurance* e o temporário aumento da concentração muscular de alanina, após 10 a 20 min de exercício, indicam que a reação catalisada pela ALT é utilizada para a rápida conversão do carbono do glutamato em intermediários do ciclo de Krebs. Portanto, a função primária da reação catalisada pela ALT é a síntese *de novo* do  $\alpha$ -cetoglutarato e, conseqüentemente, o aumento da concentração de intermediários do ciclo de Krebs, o que provoca o aumento da atividade deste ciclo e de sua capacidade de oxidar acetil-CoA oriundo do piruvato ou de ácidos graxos<sup>25,69,70</sup>.

Cabe ressaltar que durante o exercício de curta duração (< 20 min) também ocorre aumento da concentração plasmática de glutamina, enquanto a concentração intramuscular deste aminoácido permanece relativamente constante. Contudo, o aumento da concentração plasmática de glutamina não é verificado durante o período inicial do exercício físico que mobiliza pequena massa muscular<sup>24</sup>. A síntese *de novo* da glutamina – catalisada pela enzima glutamina sintetase – depende principalmente da disponibilidade de amônia, uma vez que a adição de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  estimula a síntese de glutamina em músculo de rato perfundido. O transitório aumento da síntese de glutamina no início do exercício é comumente devido à produção de amônia derivada da desaminação do monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) para monofosfato de inosina (IMP, *inosine monophosphate*). A desaminação do AMP ocorre durante a contração muscular devido ao desequilíbrio energético, que é determinado pela demanda energética do esforço físico relativa à capacidade de fornecimento de ATP dentro da fibra muscular<sup>71</sup>.

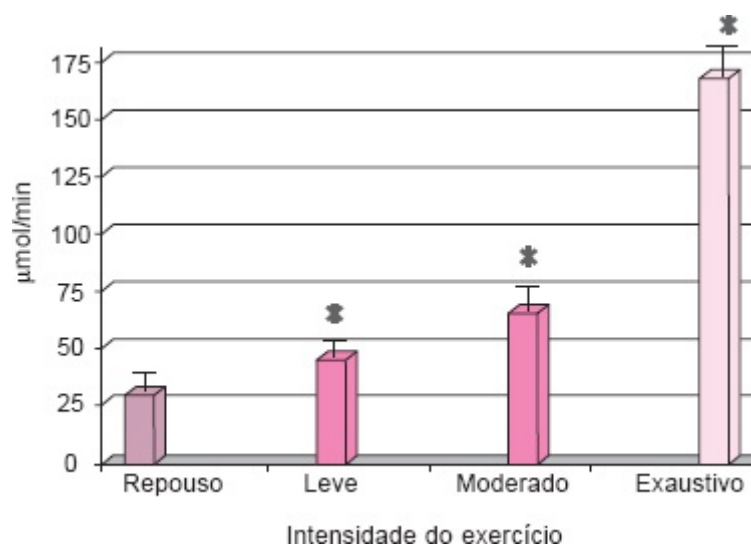
## ■ Exercício de endurance de longa duração

Posteriormente à rápida diminuição de 40 a 60% nos primeiros minutos de exercício, a concentração intramuscular de glutamato permanece relativamente estável durante o exercício moderado e prolongado (50 a 70% do  $\text{VO}_2$  máx), apesar da contínua captação de glutamato oriunda da circulação sanguínea. Por outro lado, após um aumento no início do exercício de 50 a 75%, a concentração intramuscular de alanina gradualmente declina, de tal modo que os valores após 60 a 90 min de exercício são similares às aqueles observados no repouso. Aliado a esse fato,

destaca-se que o significativo aumento do efluxo de alanina que ocorre durante a fase inicial do exercício – o qual é diretamente proporcional à intensidade do exercício (Figura 11.18) – tende a diminuir após 30 a 45 min. A concentração muscular de glutamina também diminui (10 a 15%) após 60 a 90 min de exercício de *endurance*<sup>24,69</sup>.

Felig e Wahren<sup>72</sup> propuseram a existência do ciclo glicose-alanina, que envolve o músculo e o fígado. Nesse contexto, a alanina representa um veículo de transferência de nitrogênio, em uma forma não tóxica, a partir do músculo para o fígado, no qual pode ser um substrato relevante para a neoglicogênese hepática<sup>73</sup>. Durante o exercício de *endurance*, o aumento da síntese e do efluxo muscular de alanina para a circulação sanguínea favorece a captação deste aminoácido pelo fígado, no qual a alanina é desaminada, o que acarreta a formação de ureia, enquanto o esqueleto de carbonos resultante é convertido em glicose (neoglicogênese), sendo posteriormente liberada para a circulação sanguínea, o que possibilita à glicose ser captada pelo tecido muscular<sup>39,42,72,74</sup>.

Durante e após o exercício físico prolongado, observa-se redução da concentração plasmática e muscular de glutamina<sup>43,75</sup>. Dentre os possíveis mecanismos relacionados com esse fato, destaca-se o aumento da concentração do hormônio cortisol, que estimula tanto o efluxo de glutamina muscular quanto a captação de glutamina pelo fígado. Desse modo, a maior oferta de glutamina para o fígado, aliada à diminuição dos estoques de glicogênio hepático e ao aumento da concentração de cortisol, promove maior estímulo da neoglicogênese hepática a partir do aminoácido glutamina<sup>73,74,76</sup>. A diminuição da concentração plasmática de glutamina durante o exercício físico prolongado está também relacionada com o aumento da concentração sanguínea de lactato, que altera o pH do sangue (acidose metabólica) e, conseqüentemente, acarreta maior captação de glutamina pelos rins. A eliminação de íons  $H^+$  pelos rins envolve o fornecimento de amônia oriunda da glutamina. A amônia liberada a partir da glutamina escapa das células do túbulo renal por um processo de difusão passiva e se une a prótons  $H^+$  formando íons amônio ( $NH_4$ ). A perda de íons hidrogênio auxilia na manutenção do equilíbrio acidobásico<sup>77</sup>. A acidose decorrente do aumento da concentração de lactato no sangue pode tornar o rim o principal órgão de captação de glutamina<sup>78</sup>. Aliado a esses fatos, o aumento da captação de glutamina por células do sistema imune, principalmente quando ativadas, pode colaborar para a diminuição da concentração plasmática de glutamina induzida pelo exercício prolongado<sup>76,79,80</sup>.





**Figura 11.18** Efeito da intensidade do exercício físico, com duração de 40 min, sobre o efluxo de alanina a partir do músculo em atividade. \* $p < 0,05$  versus o estado de repouso. Adaptada de Lemon<sup>44</sup>.

Estudos têm demonstrado que o catabolismo dos ACR, especialmente da leucina, ocorre no músculo em contração durante o exercício prolongado. Essa evidência inclui o aumento da liberação de aminoácidos de cadeia a partir da região esplâncnica, a elevada captação de ACR pelo músculo em contração, o aumento da ativação do complexo enzimático desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada (DCCR) – limitante do fluxo metabólico de ACR no tecido muscular – e o aumento da produção de  $^{13}\text{CO}_2$  no ar expirado durante a infusão de L-1- $^{13}\text{C}$ -leucina. Não obstante, a oxidação da leucina representa pequena contribuição para o gasto energético da musculatura em contração durante o exercício de *endurance*<sup>68</sup>. Cabe ressaltar que durante o exercício intenso (70 a 80% do  $\text{VO}_{2\text{máx}}$ ) e prolongado, pode ocorrer aumento de quatro vezes na ativação do complexo DCCR (e da oxidação de leucina); contudo, em intensidades de exercício inferiores, o grau de ativação é reduzido<sup>41</sup>.

ACR podem ser utilizados pela musculatura em contração durante o exercício de *endurance*, o que pode acarretar a diminuição da concentração plasmática destes aminoácidos. Ao mesmo tempo, o aumento da concentração plasmática de ácidos graxos não esterificados induzido pelo exercício de *endurance* favorece o deslocamento do aminoácido triptofano em relação à molécula de albumina, o que promove o aumento da concentração plasmática de triptofano livre. Uma vez que o triptofano e os ACR competem pelo mesmo transportador na barreira hematoencefálica, o aumento da razão triptofano livre:ACR aumenta a captação de triptofano e, posteriormente, a síntese de serotonina, o que pode desencadear o desenvolvimento da fadiga central. Tem sido proposto que a ingestão de ACR durante o exercício prolongado poderia atenuar o aumento da razão entre as concentrações plasmáticas de triptofano livre e ACR, o que retardaria o início da fadiga central e, conseqüentemente, aumentaria a *performance*. Entretanto, a ingestão de ACR previamente à realização de uma sessão de exercício de *endurance*, visando evitar ou atenuar a ocorrência da fadiga central, não tem demonstrado influenciar no tempo de tolerância ao esforço<sup>25,68,81</sup>.

## ► Considerações finais

Apesar do músculo esquelético ser capaz de oxidar seis aminoácidos (ACR, glutamato, aspartato e asparagina), o exercício realizado por um indivíduo alimentado e com os estoques normais de glicogênio muscular e hepático resulta em somente um pequeno aumento da utilização de aminoácidos. Todavia, cabe ressaltar que indivíduos fisicamente ativos engajados em exercícios de força e de *endurance* apresentam um aumento da necessidade de ingestão de proteína.

Teoricamente, a ingestão de aminoácidos propiciaria potenciais benefícios ergogênicos; contudo, a ingestão de ACR não parece influenciar o mecanismo de fadiga durante o exercício prolongado; existem poucas evidências científicas que recomendem a suplementação com glutamina para o aumento da imunocompetência em atletas. Além disso, apesar da suplementação com glutamina estimular a síntese de glicogênio muscular, sua adição a suplementos contendo carboidratos não fornece benefícios adicionais em relação à ingestão isolada de carboidratos.

## ► Referências bibliográficas

1. Devlin TM. Textbook of biochemistry: with clinical correlations. 5. ed. New York: Wiley-Liss; 2002 (1216 p.).
2. Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 3. ed. New York: Worth Publishers; 2000 (1152 p.).
3. Murray RK, Granner DK, Mayes PA et al. Harper: bioquímica. 6. ed. São Paulo: Atheneu; 1990.
4. Champe PC, Harvey RA. Bioquímica ilustrada. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1996 (446 p.).
5. Friedman M. Absorption and utilization of amino acid. Volume I. Boca Raton: CRC Press; 1989 (257 p.).
6. NRC (National Academy Press). Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients). Washington DC: National Academy Press; 2002.
7. Laidlaw SA, Kopple JD. Newer concepts of the indispensable amino acids. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:593-605.
8. Lajolo FM, Tirapegui J. Proteínas e aminoácidos. In: Oliveira JED, Marchini JS. Ciências nutricionais. São Paulo: Sarvier; 1998 (p. 39-60).
9. Brody T. Nutritional biochemistry. 2. ed. San Diego: Academic Press; 1999 (1006 p.).
10. Campbell MK. Bioquímica. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2000 (752 p.).
11. Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica básica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1990 (232 p.).
12. Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002 (973 p.).
13. Johnson LR. Digestion and absorption. In: Johnson LR. Gastrointestinal physiology. 6. ed. St. Louis: A Harcourt Health Sciences Company; 2001. Cap. 11, p. 119-41.
14. Ganapathy V, Brandsch M, Leibach FH. Intestinal transport of amino acids and peptides. In: Johnson LR. The physiology of the gastrointestinal tract. 3.ed. New York: Raven Press; 1994. Cap. 52, p. 1773-93.
15. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Efeito da suplementação com L-alanil-L-glutamina sobre a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio em ratos submetidos ao treinamento intenso. *Rev Bras Ciên Farm.* 2002;38:487-97.
16. Matthews DM, Craft IL, Geddes DM et al. Absorption of glycine and glycine peptides from the small intestine of the rat. *Clin Sci.* 1968;35:415-24.
17. Adibi SA. The oligopeptide transporter (pept-1) in human intestine: biology and function. *Gastroenterology.* 1997;113:332-40.
18. Sanioto SML. Absorção intestinal. In: Aires MM. Fisiologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999 (p. 689-738).
19. Fei YJ, Kanai Y, Nussberger S et al. Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter. *Nature.* 1994;368:563-6.
20. Leibach FH, Ganapathy V. Peptide transporters in the intestine and the kidney. *Annu Rev Nutr.* 1996;16:99-119.
21. Matthews DM, Adibi SA. Peptide absorption. *Gastroenterology.* 1976;71:51-161.
22. Shiraga T, Miyamoto K, Tanaka H et al. Cellular and molecular mechanisms of dietary regulation on rat intestinal H<sup>+</sup>/peptide transporter pept1. *Gastroenterology.* 1999;116:354-62.
23. Yang CY, Dantzig AH, Pidgeon C. Intestinal peptide transport systems and oral drug availability. *Pharm Res.* 1999;16:1331-43.
24. Gibala MJ. Regulation of skeletal muscle amino acid metabolism during exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001;11:87-108.
25. Wagenmakers AJM. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc Sport Sci Rev.* 1998;26:287-314.
26. Brooks GA, Fahey TD, White TP et al. Metabolism of proteins and amino acids. In: Brooks GA, Fahey TD, White TP et al. Exercise physiology: human bioenergetics and its applications. 3. ed. California: Mayfield

27. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. *Nutrire*. 2003;25:101-26.
28. Turinsky J, Long CL. Free amino acids in muscle: effect of muscle fiber population and denervation. *Am J Physiol*. 1990;258:E485-E491.
29. Young VR, Marchini JS. Mechanisms and nutritional significance of metabolic responses to altered intakes of protein and amino acids, with reference to nutritional adaptation in humans. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:270-89.
30. Tirapegui J. *Nutrição: fundamentos e aspectos atuais*. São Paulo: Editora Atheneu; 2000 (284 p.).
31. Biolo G, Maggi SP, Williams BD et al. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am J Physiol*. 1995;268:E514-E520.
32. Houston ME. Gaining weight: the scientific basis of increasing skeletal muscle mass. *Can J Appl Physiol*. 1999;24:305-16.
33. Tipton KD, Wolfe RR. Exercise, protein metabolism, and muscle growth. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11:109-32.
34. Wolfe RR. Effects of amino acid intake on anabolic processes. *Can J Appl Physiol*. 2001;26:S220-S227.
35. Wolfe RR. Protein supplements and exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:551S-557S.
36. Booth FW, Tseng BS, Fluck M et al. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training. *Acta Physiol Scand*. 1998;162:343-50.
37. Layman DK, Paul GL, Olken MH. Metabolismo de aminoácidos durante o exercício. In: Wolinsky I, Hickson Jr. JF. *Nutrição no exercício e no esporte*. 2. ed. São Paulo: Roca; 1996. Cap. 6, p. 133-48.
38. Lemon PWR. Effects of exercise on dietary protein requirements. *Int J Sport Nutr*. 1998;8:426-47.
39. Wolinsky I, Hickson Jr. JF. Tendências das pesquisas em nutrição protéica para atletas. In: Wolinsky I, Hickson Jr. JF. *Nutrição no exercício e no esporte*. 2. ed. São Paulo: Roca; 1996. Cap. 5, p. 91-132.
40. Poortmans JR. Protein metabolism. In: Poortmans JR. *Principles of exercise biochemistry*. 2. ed. rev. Basel: Karger; 1993. Cap. 4, p. 89-136.
41. Cynober LA. Amino acid metabolism and therapy in health and nutritional disease. New York: CRC Press; 1995 (459 p.).
42. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance*. 4. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996 (850 p.).
43. Rennie MJ, Tadros L, Khogali S et al. Glutamine transport and its metabolic effects. *J Nutr*. 1994;124:1503S-1508S.
44. Lemon PWR. Beyond the zone: protein needs of active individuals. *J Am Coll Nutr*. 2000;19:513S-521S.
45. Phillips SM. Short-term training: when do repeated bouts of resistance exercise become training? *Can J Appl Physiol*. 2000;25:185-93.
46. Lemon PWR. Protein and exercise: update 1987. *Med Sci Sports Exerc*. 1987;19:S179-S190.
47. Rasmussen BB, Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc Sport Sci Rev*. 2003;31:127-31.
48. Rennie MJ, Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2000;20:457-83.
49. Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A et al. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Physiol*. 1997;273:E99-E107.
50. Borsheim E, Tipton KD, Wolf SE et al. Essential amino acids and muscle protein recovery from resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E648-E657.
51. Miller SL, Tipton KD, Chinkes DL et al. Independent and combined effects of amino acid and glucose after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:449-55.

52. Gibala MJ. Nutritional supplementation and resistance exercise: what is the evidence for enhanced skeletal muscle hypertrophy? *Can J Appl Physiol*. 2000;25:524-35.
53. Tipton KD, Wolfe RR. Exercise-induced changes in protein metabolism. *Acta Physiol Scand*. 1998;162:377-87.
54. Tipton KD, Elliott TA, Cree MG et al. Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:2073-81.
55. Rasmussen BB, Tipton KD, Miller SL et al. An oral essential amino acid-carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistance exercise. *J Appl Physiol*. 2000;88:386-92.
56. Mosoni L, Mirand PP. Type and timing of protein feeding to optimize anabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6:301-6.
57. Boirie Y, Dangin M, Gachon P et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:14930-5.
58. Burke DG, Chilibeck PD, Davidson KS et al. The effect of whey protein supplementation with and without creatine monohydrate combined with resistance training on lean tissue mass and muscle strength. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11:349-64.
59. Elliot TA, Cree MG, Sanford AP et al. Milk ingestion stimulates net muscle protein synthesis following resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38:667-74.
60. Volek JS. Influence of nutrition on responses to resistance training. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:689-96.
61. Butterfield GE. Whole-body protein utilization in humans. *Med Sci Sports Exerc*. 1987;19:S157-S165.
62. Dohm GL, Hecker AL, Brown WE et al. Adaptation of protein metabolism to endurance training: increased amino acid oxidation in response to training. *Biochem J*. 1977;164:705-8.
63. Rennie MJ. Control of muscle protein synthesis as a result of contractile activity and amino acid availability: implications for protein requirements. *Int J Sport Nutr Exer Metab*. 2001;11:S170-S176.
64. Phillips SM, Parise G, Roy BD et al. Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80:1045-53.
65. Phillips SM, Tipton KD, Ferrando AA et al. Resistance training reduces the acute exercise-induced increase in muscle protein turnover. *Am J Physiol*. 1999;276:E118-E124.
66. Lemon PWR. Dietary protein requirements in athletes. *J Nutr Biochem*. 1997;8:52-60.
67. Lemon PWR. Do athletes need more dietary protein and amino acids? *Int J Sport Nutr*. 1995;5:S39-S61.
68. Hargreaves M, Snow R. Amino acids and endurance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11:133-45.
69. Henriksson J. Effect of exercise on amino acid concentrations in skeletal muscle and plasma. *J Exp Biol*. 1991;160:149-65.
70. Bruce M, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL et al. Glutamine supplementation promotes anaplerosis but not oxidative energy delivery in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 2001;280:E669-E675.
71. Maughan R, Gleeson M, Greenhaff P. *Bioquímica do exercício e do treinamento*. São Paulo: Manole; 2000 (240 p.).
72. Felig P, Wahren J. Amino acid metabolism in exercising man. *J Clin Invest*. 1971;50:2703-14.
73. Borba-Murad GR, Souza HM, Lopes G et al. Changes in glycemia induced by exercise in rats: contribution of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis. *Res Commun Molec Pathol Pharmacol*. 1998;102:113-23.
74. Viru A. Mobilization of structural proteins during exercise. *Sports Med*. 1987;4:95-128.
75. Castell LM, Poortmans JR, Newsholme EA. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur J Appl Physiol*. 1996;73:488-90.
76. Mackinnon LT, Hooper SL. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:285-90.

- Walsh NP, Blannin AK, Robson PJ et al. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. *Sports Med.* 1998;26:177-91.
78. Blanchard MA, Jordan G, Desbrow B et al. The influence of diet and exercise on muscle and plasma glutamine concentrations. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:69-74.
79. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-alanyl-L-glutamine rats. *Nutr Res.* 2004;24:261-70.
80. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition.* 2006;22:564-71.
81. Davis JM. Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis. *Int J Sport Nutr.* 1995;5:S29-S38.



# Lipídios

Marcelo Macedo Rogero



## ► Introdução

Os triacilgliceróis são os lipídios mais abundantes da dieta e constituem a forma de armazenamento de todo o excesso de nutrientes, quer este excesso seja ingerido sob a forma de carboidratos, proteínas ou dos próprios lipídios. Representam, portanto, a principal reserva energética do organismo, perfazendo, em média, 20% da massa corporal, o que equivale a uma massa 100 vezes superior à de glicogênio hepático. Os triacilgliceróis são armazenados nas células adiposas, sob forma anidra, e podem ocupar a maior parte do volume celular. Existem duas significantes vantagens pelas quais o organismo preferivelmente estoca energia na forma de triacilgliceróis em vez de glicogênio. Primeiro, devido à oxidação de triacilgliceróis render 2,25 vezes mais energia por grama quando comparada à de carboidratos. Segundo, porque a molécula de triacilglicerol é hidrofóbica e, portanto, não hidratada. Desse modo, quando o organismo armazena energia na forma de gordura, não necessita carrear um peso extra na forma de água. Diferentemente, o acúmulo de glicogênio implica maior hidratação tecidual, pois para cada 1 g desta molécula, de 2 a 4 g de água são armazenados no tecido<sup>1-3</sup>.

Os lipídios contêm os mesmos elementos estruturais que os carboidratos, isto é, carbono, hidrogênio e oxigênio. Apresentam, porém, uma relação entre hidrogênio e oxigênio

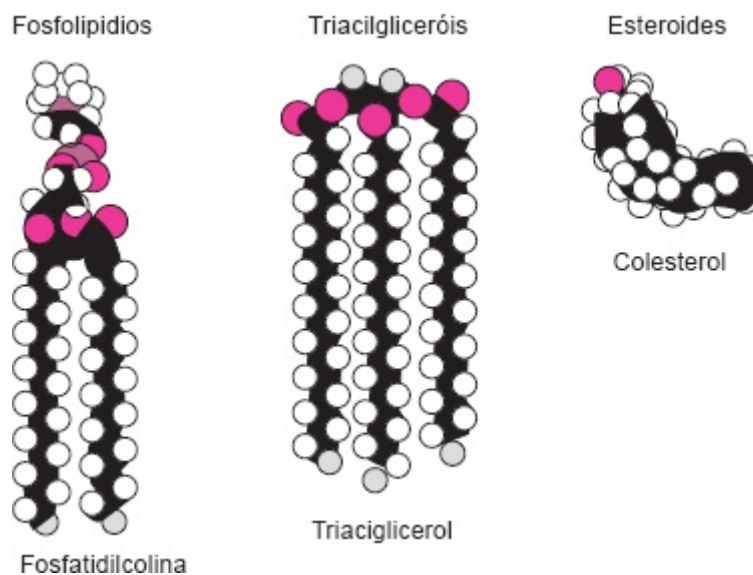


consideravelmente maior. Um exemplo é o ácido palmítico<sup>4</sup>, determinado pela fórmula química  $C_{16}H_{32}O_2$ .

A mais relevante característica dos lipídios é sua natureza apolar, o que determina sua insolubilidade em água. No caso dos ácidos graxos, o lipídio contém uma extremidade carboxila (“cabeça polar”) ligada a uma longa cauda alifática. Com três cadeias alifáticas, os triacilgliceróis são reservatórios ideais para o armazenamento de energia na célula. Os lipídios também demonstram menor densidade em relação à água, o que explica porque misturas de óleo e água apresentam duas fases, ou seja, o óleo flutua sobre a fase aquosa<sup>4</sup>.

## ► Tipos de lipídios

Os lipídios podem ser classificados segundo a sua estrutura. As três principais classes são: lipídios simples, lipídios compostos e lipídios derivados (Figura 12.1).



**Figura 12.1** Tipos de lipídios. Modificada de Nelson e Cox<sup>4</sup>.

## ■ Lipídios simples

Os lipídios simples frequentemente são denominados “lipídios neutros” e consistem em ácidos graxos e triacilgliceróis. A principal forma de armazenamento de gordura no organismo – mais de 95% da gordura corporal – é como triacilgliceróis. A maior parte é armazenada no citoplasma das células do tecido adiposo branco, embora o fígado e o músculo esquelético também contenham estoques de importância fisiológica. A molécula de triacilglicerol é formada por uma molécula central de glicerol com três carbonos, conectada por ligações ésteres a três moléculas de ácidos graxos. Os triacilgliceróis que apresentam o mesmo tipo de ácido graxo nas três posições do glicerol são denominados triacilgliceróis simples. Exemplos de triacilgliceróis simples são a tristearina (16:0), a tripalmitina (18:0) e a trioleína (18:1)<sup>5,6</sup>.

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos com cadeias que variam de 4 a 36 carbonos (C4-C36); aqueles com 16 a 18 átomos de carbono representam os mais abundantes (Quadro 12.1).

Todos os ácidos graxos têm uma cadeia linear de hidrocarbonetos e um grupo terminal de ácido carboxílico (-COOH) e podem ser saturados ou insaturados (Figura 12.2). Um ácido graxo saturado contém átomos de carbono unidos apenas por ligações covalentes simples, enquanto as ligações remanescentes se unem ao átomo de hidrogênio. A molécula é descrita como saturada por conter (quimicamente) o máximo possível de átomos de hidrogênio<sup>4</sup>.

Os ácidos graxos classificados como insaturados contêm pelo menos uma ligação dupla ao longo da cadeia de carbono. O ácido graxo é considerado monoinsaturado se houver apenas uma dupla ligação ao longo da cadeia de carbono, enquanto a existência de duas ou mais ligações duplas o caracteriza como ácido graxo poli-insaturado<sup>7</sup>.

### ■ Lipídios compostos

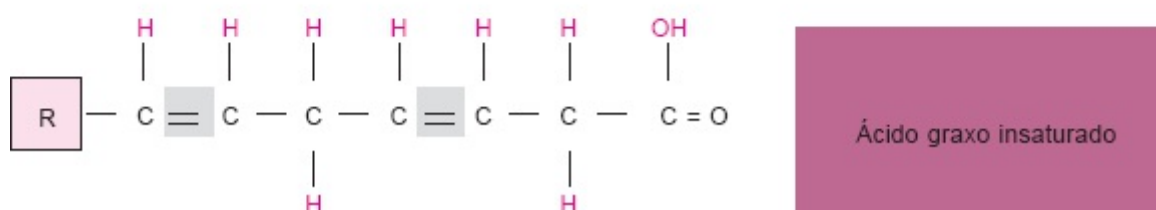
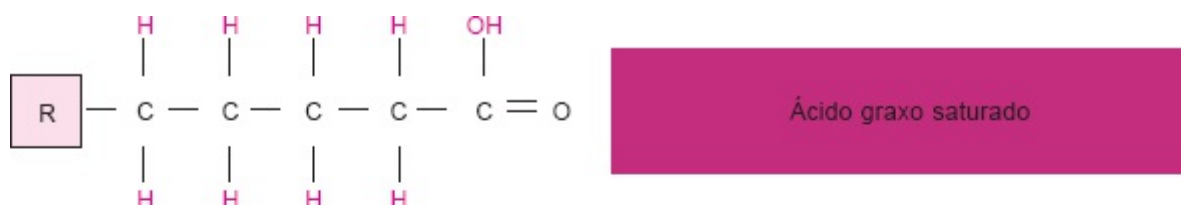
Os lipídios compostos são constituídos por uma gordura neutra combinada a outras substâncias químicas. Os principais grupos são os glicolipídios, os esfingolipídios, os fosfolipídios e as lipoproteínas.

QUADRO 12.1		Nomenclaturas sistemática e comum e símbolos de alguns ácidos graxos.	
Nome sistemático	Nome comum	Símbolo	
Octanoico	Caprílico	8:0	
Decanoico	Cáprico	10:0	
Dodecanoico	Láurico	12:0	
Teradecanoico	Mirístico	14:0	
Hexadecanoico	Palmítico	16:0	
Octadecanoico	Esteárico	18:0	
9-octadecanoico	Oleico	18:1n-9	
9,12-octadecadienoico	Linoleico	18:2n-6	
6,9,12-octadecatrienoico	γ-linolênico	18:3n-6	
9,12,15-octadecatrienoico	α-linolênico	18:3n-3	
5,8,11,14-eicosatetraenoico	Araquidônico	20:4n-6	
5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	EPA	20:5n-3	
4,7,10,13,16,19-docosa-hexaenoico	DHA	22:6n-3	

Quase todos os glicolipídios são derivados das ceramidas, nas quais uma molécula de ácido graxo é ligada a um aminoálcool, a esfingosina. Sendo assim, são denominados mais precisamente glicosfingolipídios. Assim como os fosfolipídios, os glicosfingolipídios são componentes essenciais de todas as membranas do organismo, mas são encontrados em maiores quantidades no tecido nervoso. Estão localizados principalmente na camada externa da membrana plasmática, em que interagem com o ambiente extracelular e desempenham um papel na regulação das interações, do crescimento e do desenvolvimento celulares. Os glicosfingolipídios são muito antigênicos e foram identificados como uma fonte de antígenos do grupo sanguíneo, de vários antígenos embriônicos específicos para estágios particulares do desenvolvimento fetal e de alguns antígenos tumorais. Os glicosfingolipídios diferem da esfingomielina, pois não contêm fosfato e a função da cabeça polar é fornecida por um monossacarídeo ou oligossacarídeo ligado diretamente à ceramida por uma ligação glicosídica do tipo O. O número e o tipo dos resíduos de carboidratos presentes auxiliam a determinar o tipo de glicosfingolipídio<sup>6,8</sup>.

Os esfingolipídios contêm uma molécula de ácido graxo na ligação amida com uma molécula de cadeia longa insaturada da esfingosina, ou de seu análogo saturado, a di-hidroesfingosina, e um grupo da cabeça polar ligado na posição hidroxila 1 da esfingosina. Os esfingolipídios não contêm glicerol na sua estrutura e são particularmente abundantes no tecido nervoso, enquanto apenas pequenas quantidades são observadas no depósito de gordura do tecido adiposo<sup>9</sup>.

Os principais componentes de membranas biológicas são os fosfolipídios. Assim como os ácidos graxos, os fosfolipídios são de natureza anfipática, ou seja, cada um possui uma cabeça hidrofílica e uma cauda longa e hidrofóbica. Em água, essas moléculas formam bicamadas lipídicas, com suas caudas alifáticas flexíveis apontadas para o interior hidrofóbico da membrana e suas cabeças polares na superfície exterior, em contato com a água. As porções hidrofóbicas das moléculas estão associadas a outros constituintes apolares de membrana, incluindo os glicolipídios, as proteínas e o colesterol, enquanto a cabeça hidrofílica (polar) do fosfolipídio estende-se para fora da membrana<sup>2</sup>.



Existem duas classes de fosfolipídios: aqueles com um esqueleto de glicerol e aqueles que contêm esfingosina. Ambas as classes são encontradas como componentes de membrana, mas os fosfolipídios contendo glicerol agem de maneira adicional no corpo. Atuam, por exemplo, como componentes essenciais da bile, na qual suas propriedades detergentes auxiliam na solubilização do colesterol e no “ancoramento” de algumas proteínas nas membranas celulares, participam da transmissão de sinais através das membranas e como elementos das partículas de lipoproteínas plasmáticas<sup>1,4</sup>.

As lipoproteínas são formadas no enterócito, na circulação sanguínea e no fígado e são uma combinação de triacilgliceróis, fosfolipídios, colesterol e proteínas. As lipoproteínas constituem a principal forma de transporte de lipídios no sangue, sendo classificadas, de acordo com a sua densidade, em quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, *very low density lipoproteins*), lipoproteínas de baixa densidade (LDL, *low density lipoproteins*), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL, *intermediary density lipoproteins*) e lipoproteínas de alta densidade (HDL, *high density lipoproteins*). Os quilomícrons estão envolvidos no transporte de lipídios provenientes do processo de digestão e absorção no trato digestório, enquanto as demais lipoproteínas transportam principalmente os lipídios endógenos (Figura 12.3 A a D)<sup>8</sup>.

## ■ Lipídios derivados

Essa classe de lipídios inclui substâncias derivadas de lipídios simples e compostos. O mais amplamente pesquisado é o colesterol, um esteroide encontrado apenas em alimentos de origem animal. Embora não contenha qualquer ácido graxo, o colesterol apresenta algumas características físicas e químicas dos lipídios. Presente em todas as células do organismo, o colesterol é um constituinte das membranas celulares e um precursor essencial para a síntese de vitamina D e de hormônios esteroides, como o estrogênio, a testosterona e o cortisol. O colesterol também é necessário para a síntese de bile, que desempenha relevante função na emulsificação de gorduras no trato digestório<sup>10</sup>.

## ► Digestão de lipídios

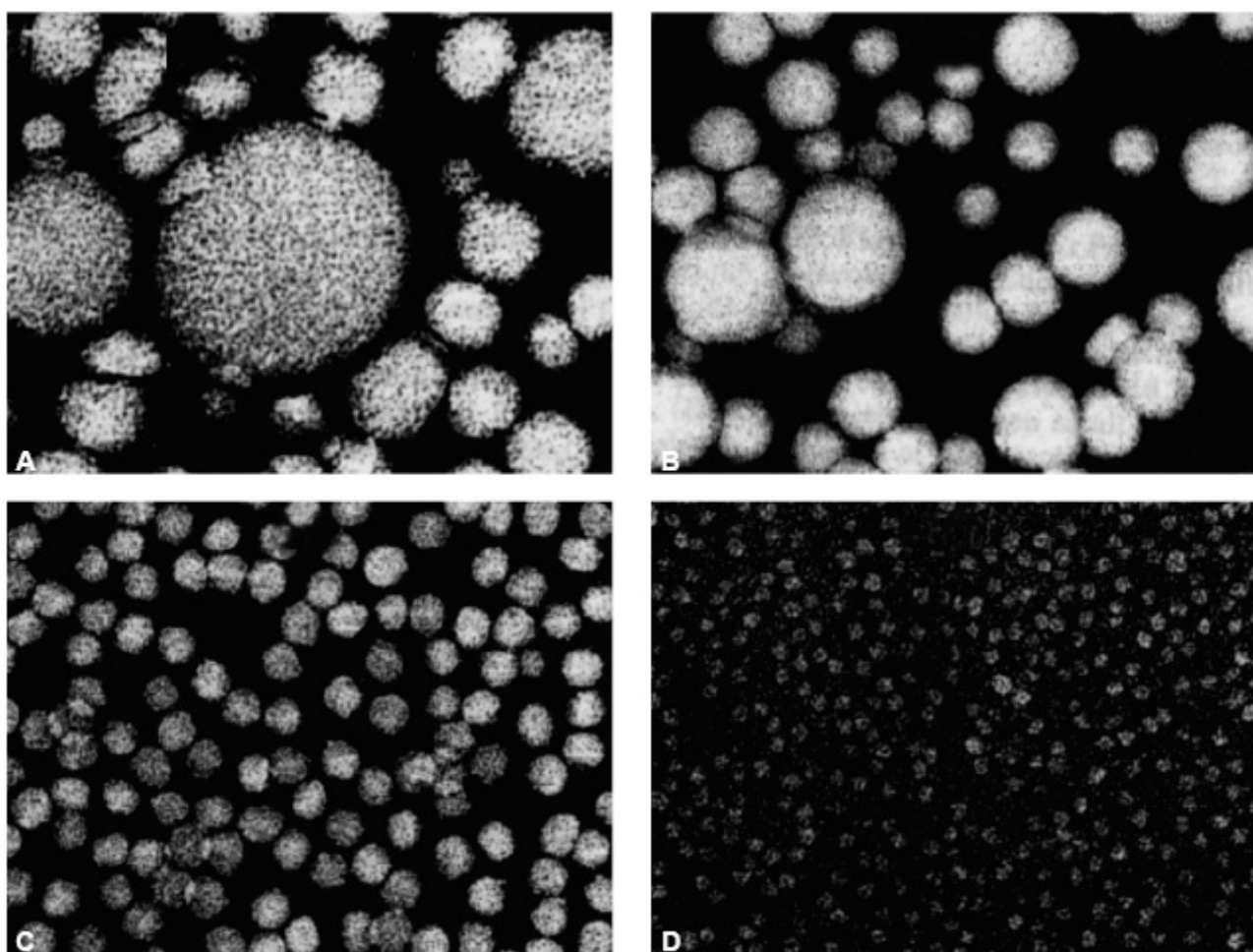
A digestão de lipídios ocorre com a presença de enzimas de diferentes origens: lipases presentes nos alimentos, lipase lingual, lipase gástrica e lipase pancreática. As enzimas que digerem lipídios, que podem ser encontradas nos alimentos – por exemplo, lipases ácidas e fosfolipases –, podem atuar em um processo de autodigestão, o qual é propiciado pelo ambiente ácido intragástrico<sup>1,9,11</sup>.

Há grandes diferenças entre as espécies quanto às quantidades relativas das lipases lingual e gástrica. Em ratos e camundongos, predomina a lipase lingual; em cobaias, macacos e humanos, a lipase gástrica. Em recém-nascidos, as lipases lingual e gástrica são importantes, principalmente na hidrólise da gordura do leite materno, uma vez que a produção de lipase pancreática ainda não é muito desenvolvida no período neonatal<sup>12</sup>.

A lipase lingual, que é secretada na cavidade oral pelas glândulas de Von Ebner, apresenta pH ótimo de ação a 3, embora continue ativa a valores de pH 6 a 6,5. Essa enzima hidrolisa preferencialmente triacilgliceróis contendo ácidos graxos com cadeias média e curta<sup>13</sup>.

A atividade lipolítica no estômago humano é devida primariamente à lipase gástrica secretada pelas células do fundo gástrico. Essa enzima apresenta pH ótimo entre 3 e 6 e hidrolisa mais rapidamente triacilgliceróis contendo ácidos graxos de cadeia média e curta do que os que contêm ácidos graxos de cadeia longa. A lipase gástrica não hidrolisa os ésteres de colesterol e os fosfolipídios. Cabe ressaltar que em adultos, normalmente, a quantidade de lipase pancreática é grande e a ausência de lipase gástrica não acarreta problemas de má absorção de gorduras<sup>12,13</sup>.

A presença de gordura no intestino delgado diminui a motilidade e o esvaziamento gástrico, por meio da ação do hormônio colecistocinina (CCK, *cholecystokinin*), o qual também estimula o pâncreas a secretar lipase, ao mesmo tempo em que causa a contração da vesícula biliar. A liberação de sais biliares no duodeno promove a emulsificação das gotículas de gordura, por meio da diminuição da superfície de tensão na interface óleo-água. A emulsificação caracteriza-se por uma suspensão de gotículas de gordura – que apresentam aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  de diâmetro – mantida na forma de fragmentos pela presença de lecitina, sais biliares, ácidos graxos e outros agentes emulsificantes. Além disso, a emulsificação é relevante durante a digestão de lipídios, pois aumenta a superfície destes, o que facilita a hidrólise enzimática<sup>11</sup>.



**Figura 12.3** Lipoproteínas plasmáticas. **A.** Quilomícrons. **B.** Lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). **C.** Lipoproteínas de baixa densidade (LDL). **D.** Lipoproteínas de alta densidade (HDL).

A lipase pancreática é secretada preferivelmente em uma forma ativa em vez de precursor enzimático. Essa enzima apresenta um pH ótimo de 8 e permanece ativa com um pH abaixo de 3.



Embora os sais biliares inibam a sua atividade enzimática, este fato é prevenido sob circunstâncias fisiológicas pela combinação da lipase com a colipase, que representa um polipeptídio (102 a 107 aminoácidos) secretado pelo pâncreas juntamente com a lipase na proporção de 1:1. A colipase é secretada como pró-colipase, que é ativada quando hidrolisada pela tripsina para um peptídio contendo 96 aminoácidos. Enquanto a presença do complexo lipase-colipase é incomum dentro do duodeno durante o jejum, a presença de gordura estimula a secreção desses componentes em grandes quantidades. A inativação da lipase pelos sais biliares é devida à capacidade dos sais biliares de deslocarem a lipase da interface gotícula de gordura-água, local de ação desta enzima. A colipase previne essa inativação por ocupar o lugar dos sais biliares nessa interface. Uma vez que a colipase se une à gotícula de gordura, a lipase liga-se a um local específico sobre a molécula da colipase, na razão de 1:1 e, consequentemente, realiza sua função catalítica sobre as moléculas de triacilgliceróis<sup>11-14</sup>.

A lipase pancreática cliva especificamente as ligações ésteres 1 e 3 da molécula de triacilglicerol, o que produz dois ácidos graxos e um 2-monoacilglicerol. Aliado a esse efeito, quantidades pequenas de glicerol livre são produzidas, o que reflete a baixa ação da enzima lipase pancreática contra as ligações ésteres da posição 2<sup>11</sup>.

A fosfolipase A<sub>2</sub> é secretada como uma proenzima e é ativada pela tripsina, que, similarmente, ativa o tripsinogênio. Os sais biliares e os fosfolipídios formam micelas mistas que se tornam substratos para a fosfolipase A<sub>2</sub>. Essa enzima necessita da presença de sais biliares durante a hidrólise dos fosfolipídios na posição 2, o que acarreta a produção de lisofosfolipídios e de ácidos graxos livres<sup>11,12</sup>.

A enzima pancreática colesterol esterase hidrolisa não apenas ésteres de colesterol, mas também ésteres das vitaminas A, D e E e ésteres de glicerídios. Diferentemente da lipase pancreática, a enzima colesterol esterase hidrolisa todas as três ligações ésteres do triacilglicerol. Essa capacidade da colesterol esterase permite denominá-la de esterase não específica. Além disso, a colesterol esterase é ativa contra substratos que tenham sido incorporados dentro de micelas de sais biliares, sendo a atividade aparentemente dependente da presença de sais biliares específicos<sup>11-13</sup>.

## ► Absorção de lipídios

Os sais biliares apresentam função relevante durante a absorção dos produtos oriundos da digestão de lipídios. Os ácidos taurocólicos e glicocólicos, que são os principais sais biliares, apresentam tanto porções hidrofóbicas quanto hidrofílicas. Quando a concentração desses sais aumenta no intestino delgado a um valor crítico, os monômeros de sais biliares formam agregados solúveis em água denominados micelas. A concentração de sais biliares na qual a agregação molecular ocorre é denominada concentração micelar crítica. Observa-se que sais biliares conjugados apresentam menor concentração micelar crítica quando comparados àqueles não conjugados. Os sais biliares são absorvidos no íleo e a absorção de lipídios é geralmente completada no jejuno medial. Uma vez absorvidos, os sais biliares retornam ao fígado e, posteriormente, são secretados no duodeno. O processo de secreção da bile, absorção e retorno ao fígado é denominado circulação êntero-hepática<sup>9,14</sup>.

Enquanto as partículas de emulsão apresentam de 2.000 a 5.000 angstroms (Å) de diâmetro, as micelas têm aproximadamente de 30 a 100 Å de diâmetro, com uma superfície externa hidrofílica



e o centro hidrofóbico. É relevante destacar que partículas de emulsão formam uma suspensão, enquanto micelas formam uma solução verdadeira. Os monoglicerídeos insolúveis em água, bem como os ácidos graxos, os lisofosfolípidos, o colesterol e as vitaminas lipossolúveis são solubilizados no interior da micela. Dois fatos evidenciam a participação das micelas na absorção de lipídeos: a presença de micelas mistas (sais biliares e lipídeos) no intestino e a maior velocidade de absorção de ácidos graxos de cadeia longa e de monoacilgliceróis a partir de soluções micelares quando comparadas a emulsões. A importância da solubilização das micelas é devida à capacidade destas de se difundirem através da camada de água não agitada, ao mesmo tempo em que fornecem elevadas quantidades de ácidos graxos e 2-monoacilgliceróis para a membrana apical do enterócito. Uma vez que a captação pelo enterócito depende do número de moléculas em contato com a membrana luminal, a absorção de lipídeos seria limitada pela difusão destas moléculas pela camada de água não agitada. Todavia, as micelas são solúveis em água, difundem-se rapidamente através da camada de água não agitada e aumentam a concentração de ácidos graxos e monoacilgliceróis na membrana luminal de 100 a 1.000 vezes. Além disso, ácidos graxos de cadeia curta e média não são dependentes de micelas para serem absorvidos devido à sua alta solubilidade e capacidade de difusão pela camada de água não agitada<sup>11,14</sup>.

Acreditava-se que todos os produtos da digestão de lipídeos eram absorvidos por simples difusão. Contudo, recentes evidências demonstraram a existência de captação dependente de carreadores, visto que alguns lipídeos, tais como linoleato, apresentam um processo de captação com saturação.

## ■ Eventos intracelulares no enterócito

Monoacilgliceróis e ácidos graxos absorvidos pelo enterócito são resintetizados em triacilgliceróis por duas diferentes vias: a via do ácido fosfatídico e, principalmente, a via que envolve a acilação do monoacilglicerol.

A via de acilação do monoacilglicerol envolve a síntese de triacilgliceróis a partir de 2-monoacilgliceróis e ácidos graxos ativados pela coenzima A (CoA). A enzima acil-CoA sintetase realiza a acilação dos ácidos graxos. As enzimas aciltransferase de monoacilglicerol e diacilglicerol são responsáveis pela formação de diacilgliceróis e triacilgliceróis, respectivamente<sup>13</sup>.

Triacilgliceróis podem também ser sintetizados pela via do ácido fosfatídico, que representa a via mais relevante durante períodos de jejum. Essa via é responsável pela ressíntese intracelular de triacilgliceróis a partir dos monoacilgliceróis. A reação combina três moléculas de acil-coenzima A com o  $\alpha$ -glicerofosfato, que é acilado em série, originando monoacilgliceróis, diacilgliceróis e triacilgliceróis<sup>13,14</sup>.

O colesterol da dieta é absorvido na forma livre, contudo, uma substancial proporção do colesterol é liberada pelo enterócito dentro de quilomícrons, na forma de ésteres de ácidos graxos. Esse fato é indicativo de elevada taxa de reesterificação intracelular. A razão colesterol livre:colesterol esterificado presente na linfa intestinal é influenciada pela quantidade de colesterol da dieta, ou seja, a baixa ingestão de colesterol favorece a liberação pelo enterócito de grandes quantidades de colesterol livre em quilomícrons<sup>8,11</sup>.

Quilomícrons são lipoproteínas sintetizadas dentro do enterócito e existem na forma de emulsão. Embora a sua composição química possa variar pouco, dependendo do tamanho, os

quilomícrons são compostos aproximadamente de 80 a 90% de triacilgliceróis, de 8 a 9% de fosfolipídios, de 2% de colesterol, de 2% de proteínas e de quantidades-traço de carboidratos<sup>2,7,9</sup>.

A síntese de quilomícrons no enterócito envolve duas etapas. Primeiro, partículas pequenas contendo apolipoproteína B e uma massa pequena de lipídios do centro da lipoproteína são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso. Nesse caso, a proteína de transferência de triacilgliceróis microsomal é responsável pela adição de lipídios à apolipoproteína B. Segundo, partículas ricas em triacilgliceróis que não contêm apolipoproteína B são sintetizadas no lúmen do retículo endoplasmático liso. A união das duas partículas forma o quilomícron nascente, que é transportado até o complexo de Golgi, no qual a proteína é glicosilada. Cabe ressaltar que as apolipoproteínas sintetizadas pelo enterócito são as da classe A (apo A-I, apo A-II, apo A-IV, apo A-V), da classe B (apo B-48) e da classe C (apo C-II). O quilomícron é secretado por meio de exocitose no espaço intersticial, atravessa a lâmina basal e penetra na circulação linfática, pela qual alcança a circulação sanguínea no ducto torácico<sup>6,8,9,14</sup>.

## ► Síntese de ácidos graxos e triacilgliceróis

### ■ Síntese de ácidos graxos

Os ácidos graxos, constituintes dos triacilgliceróis, podem provir diretamente da dieta ou serem sintetizados a partir de carboidratos e de proteínas. Neste último caso, os carboidratos e os aminoácidos são degradados até acetilcoenzima A (acetil-CoA) e oxaloacetato. A síntese de ácidos graxos ocorre no citosol, para o qual deve ser transportada a molécula de acetil-CoA formada na mitocôndria. Todavia, a molécula de acetil-CoA é impermeável à membrana mitocondrial e, deste modo, a partir da condensação de acetil-CoA e oxaloacetato no interior mitocondrial ocorre a formação de citrato. Se a carga energética celular for elevada (alta concentração de trifosfato de adenosina [ATP, *adenosine triphosphate*]), o citrato não pode ser oxidado pelo ciclo de Krebs em virtude da inibição da enzima isocitrato desidrogenase e, conseqüentemente, é transportado para o citosol. Neste compartimento, o citrato é cindido em oxaloacetato e acetil-CoA, à custa de ATP, em uma reação catalisada pela enzima citrato liase. O oxaloacetato é reduzido a malato pela enzima desidrogenase málica do citosol. O malato é substrato da enzima málica: nesta reação são produzidos piruvato, que retorna à mitocôndria, e fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*). O acetil-CoA e o NADPH serão utilizados na síntese de ácidos graxos e os resultados dessa sequência de reações são, portanto, o transporte dos carbonos da acetil-CoA (sob a forma de citrato), com gasto de ATP, da mitocôndria para o citosol e a produção de NADPH<sup>1,2,10,15,16</sup>.

No citosol, a acetil-CoA é carboxilada e produz malonil-CoA, um intermediário fundamental na biossíntese de ácidos graxos. Essa reação é catalisada pelo complexo acetil-CoA-carboxilase, consistindo em três enzimas, que requer  $Mn^{2+}$  e biotina para a sua atividade, além do ATP. A biossíntese de ácidos graxos envolve a adição sucessiva de duas unidades de carbono à cadeia lipídica crescente. Dois dos três átomos de carbono do grupo malonil da molécula de malonil-CoA são acrescentados à cadeia crescente de ácido graxo, em cada estágio da reação de biossíntese. Essa reação, como a formação da própria malonil-CoA, requer um complexo multienzimático localizado no citosol, sem estar ligado a qualquer membrana. O complexo,

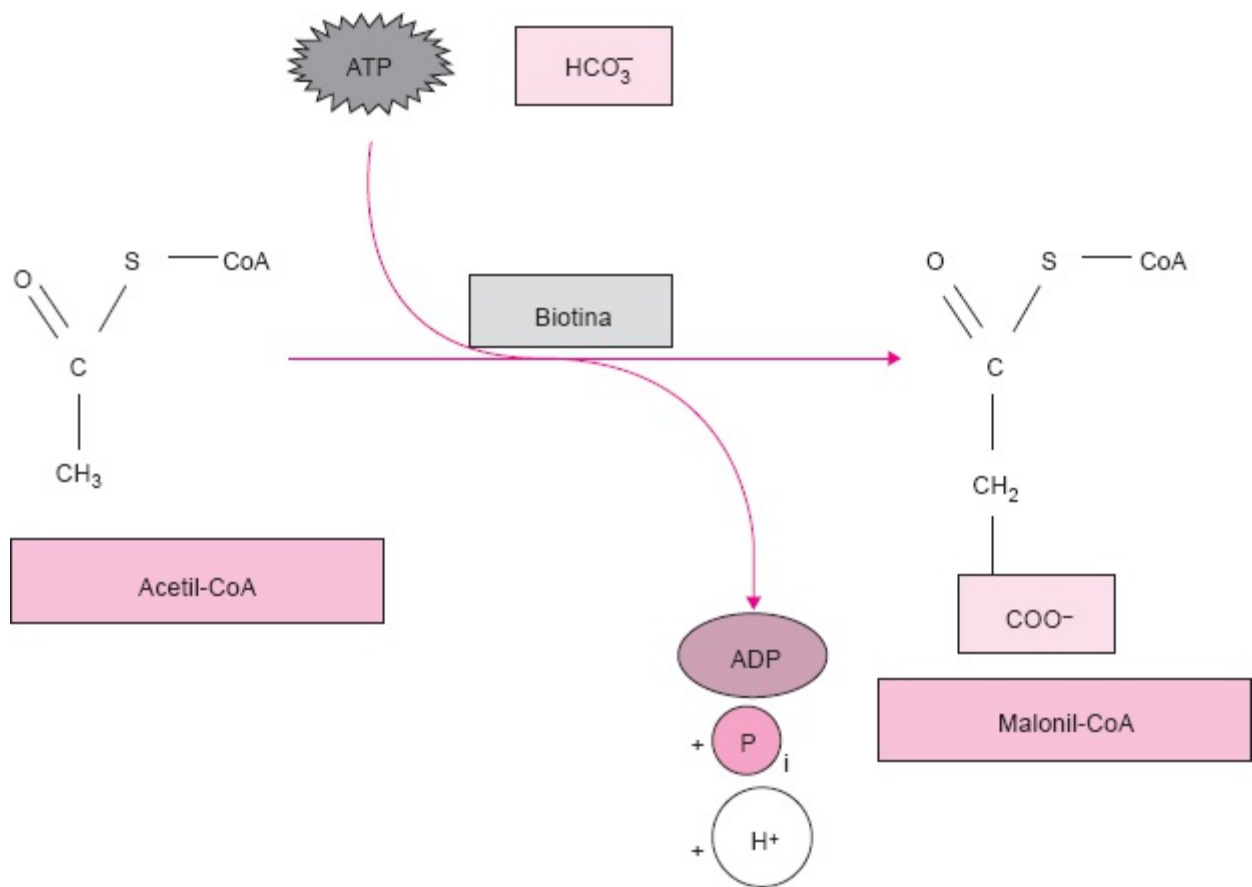
composto de enzimas individuais, é denominado sintase de ácidos graxos. O produto habitual da síntese de ácidos graxos é o palmitato, um ácido graxo saturado de 16 carbonos, sendo que todos estes carbonos provêm do grupo acetil da molécula de acetil-CoA (Figura 12.4)<sup>4,7,17</sup>.

## ■ Síntese de triacilgliceróis

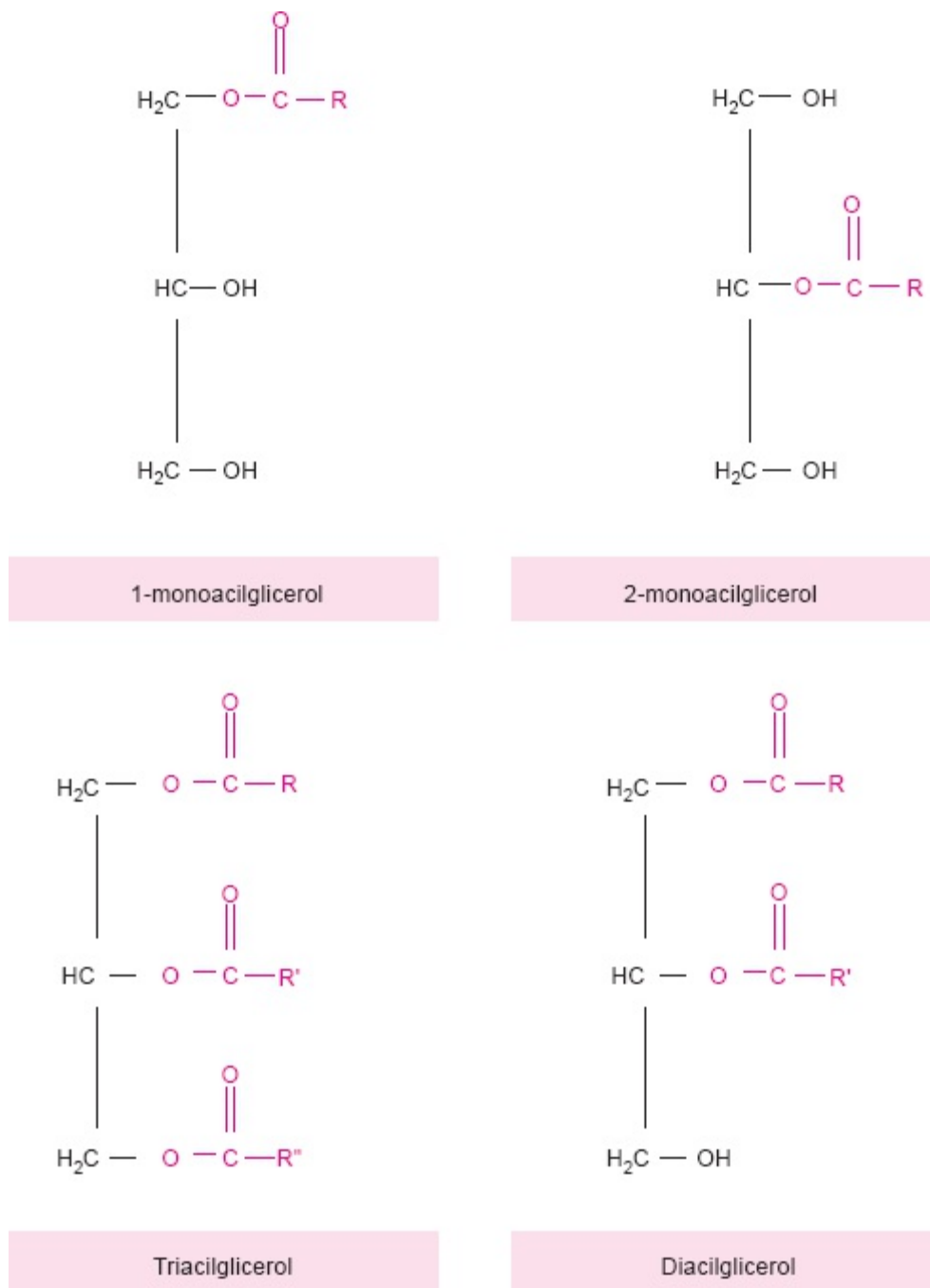
Outros lipídios, incluindo os triacilgliceróis, os fosfoacilgliceróis e os esteroides, são derivados de ácidos graxos e metabólitos de ácidos graxos, como a acetocetil-CoA. Os ácidos graxos não ocorrem livres na célula em grande extensão; normalmente, estão incorporados em triacilgliceróis e fosfoacilgliceróis. Os triacilgliceróis são sintetizados a partir de acil-CoA derivada de ácidos graxos e glicerol-3-fosfato, o qual é formado por redução de di-hidroxiacetona fosfato, obtida a partir da glicólise. No fígado, existe uma via alternativa para a obtenção de glicerol-3-fosfato: a fosforilação do glicerol, catalisada pela enzima glicerol cinase. O glicerol-3-fosfato é acilado em duas etapas, formando fosfatidato (um diacilgliceril-fosfato). Os fosfatidatos ocorrem em membranas e são precursores de outros fosfolipídios. A remoção do grupo fosfato de um fosfatidato por meio de hidrólise produz um diacilglicerol. A adição de um terceiro grupo acila a um fosfatidato produz um triacilglicerol, em uma reação na qual a fonte do grupo acila é uma acil-CoA em lugar de um ácido graxo livre (Figura 12.5)<sup>1,6,9</sup>.

## ► Corpos cetônicos

No fígado, uma pequena quantidade de acetil-CoA é normalmente transformada em acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato. Esses dois metabólitos e a acetona, formada espontaneamente pela descarboxilação do acetoacetato, são chamados, em conjunto, de corpos cetônicos e sua síntese, de cetogênese. Esta ocorre na matriz mitocondrial, por meio da condensação de três moléculas de acetil-CoA em duas etapas. Na primeira, catalisada pela tiolase, duas moléculas de acetil-CoA originam acetoacetil-CoA. A reação de acetoacetil-CoA com uma terceira molécula de acetil-CoA forma 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Sua clivagem origina acetoacetato e acetil-CoA. O acetoacetato produz  $\beta$ -hidroxibutirato e acetona (Figura 12.6)<sup>4</sup>.



**Figura 12.4** Reação catalisada pelo complexo acetil-coenzima A-carboxilase: a acetilcoenzima A é carboxilada e produz malonil-coenzima A, um intermediário fundamental na biossíntese de ácidos graxos. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; CoA = coenzima A; Pi = fosfato inorgânico.

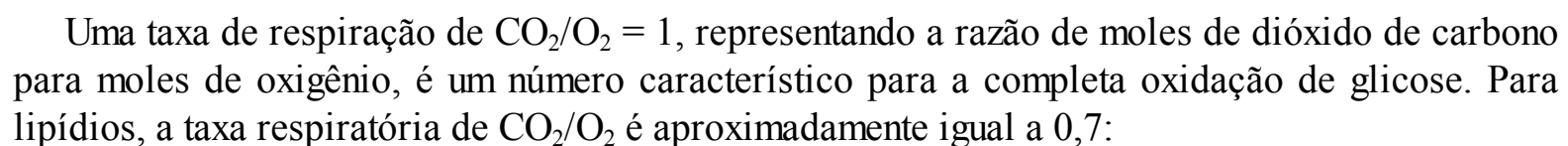


**Figura 12.5** Estrutura das substâncias presentes na síntese de triacilgliceróis<sup>9</sup>.

Os corpos cetônicos são liberados na corrente sanguínea e o acetoacetato e o β-hidroxibutirato são aproveitados, principalmente pelo coração e pelos músculos, como fonte de energia. A produção de corpos cetônicos é, portanto, um processo que possibilita a transferência de carbonos oxidáveis do fígado para outros órgãos. Essa produção é elevada quando ocorre um aumento substancial da degradação de triacilgliceróis sem ser acompanhada por uma degradação proporcional de carboidratos. Esse fato pode ser constatado quando ocorre uma redução drástica da ingestão de carboidratos (jejum ou restrição alimentar) ou distúrbios de seu metabolismo (diabetes). Como a síntese ultrapassa o aproveitamento pelos tecidos extra-hepáticos (cetose), ocorre o aumento da concentração plasmática de corpos cetônicos (cetose), provocando uma diminuição do pH sanguíneo (acidose)<sup>1,8</sup>.

Normalmente, a glicose serve como o combustível principal para o cérebro, entretanto, em casos de cetose acentuada, o cérebro pode obter parte da energia de que necessita pela oxidação de corpos cetônicos. Todavia, houve um período em que os pesquisadores questionaram a

De acordo com a equação de oxidação de uma molécula de glicose, tem-se:

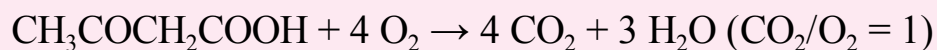


**Figura 12.6** Síntese de corpos cetônicos. CoA = coenzima A; NAD = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina; NADH = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido. Modificada de Nelson e Cox<sup>4</sup>.

Podem-se remover os tecidos de um animal e estudar as taxas respiratórias fora do organismo; por muitos anos, os valores 1 e 0,7 foram utilizados para determinar se um tecido em particular usava açúcares ou lipídios como sua fonte principal de energia. As taxas respiratórias para



aminoácidos, depois da remoção do grupo amino, também são de aproximadamente 1. Como a taxa respiratória do cérebro é também igual a 1, presumiu-se que só açúcares ou aminoácidos pudessem atuar como substratos energéticos para o cérebro<sup>6</sup>. Demonstrou-se, subsequentemente, que essa hipótese estava incorreta, uma vez que se descobriu que o valor para a taxa respiratória dos corpos cetônicos também era igual a 1:



## ► Metabolismo de lipídios e exercício

Visando ao aumento do desempenho físico, diversos grupos de pesquisa têm investigado os fatores nutricionais que podem, teoricamente, influenciar no aumento da oxidação de ácidos graxos, na diminuição da taxa de utilização de glicogênio muscular e na melhora da *performance*.

O *turnover* de ácidos graxos plasmáticos é substancialmente dependente da ingestão prévia de alimentos. Após um jejum noturno, os lipídios garantem a maior parte da demanda energética do organismo no repouso em indivíduos saudáveis, com uma taxa de *turnover* de ácidos graxos livres plasmáticos de 4 a 5  $\mu\text{mol/kg/min}$ . A utilização de lipídios como fonte de energia apresenta vantagens em relação aos carboidratos: a densidade energética de lipídios ( $9 \text{ kcal.g}^{-1}$ ) é superior à de carboidratos ( $4 \text{ kcal.g}^{-1}$ ); consequentemente, o peso relativo como energia estocada é menor; a molécula de lipídio fornece mais ATP em relação à de glicose (129 mols de ATP/mol de palmitato *versus* 36 mols de ATP/mol de glicose). Contudo, avaliando-se a equivalente produção de ATP entre lipídios e carboidratos, observa-se que a completa oxidação de lipídios utiliza mais oxigênio do que a oxidação de carboidratos (26 *versus* 6 moléculas de oxigênio por molécula de substrato para a completa oxidação de ácido esteárico e glicose, respectivamente). Utilizando-se o carboidrato como substrato, 5 kcal de energia são disponibilizadas para cada litro de oxigênio utilizado, enquanto apenas 4,7 kcal por litro de oxigênio são fornecidas quando os lipídios representam a única fonte de energia oxidada; este fato é relevante em situações metabólicas em que o fornecimento de oxigênio é limitado<sup>18,19</sup>.

A captação e a oxidação de ácidos graxos livres pelo organismo é regulada pela taxa de lipólise no tecido adiposo. Desse modo, a estimulação ou inibição neuro-humoral representa o fator determinante para a magnitude da lipólise. Além disso, as respostas lipolíticas de adipócitos são altamente dependentes da localização anatômica. Embora apenas demonstrada *in vitro*, a ação lipolítica de catecolaminas é 10 vezes maior em adipócitos da região visceral comparados àqueles localizados no tecido adiposo subcutâneo<sup>20</sup>.

## ■ Efeitos da intensidade e da duração do exercício sobre o metabolismo de lipídios

Durante o exercício de baixa intensidade (25 a 40% do consumo máximo de oxigênio [ $\text{VO}_2 \text{ máx}$ ]), a taxa de captação de ácidos graxos livres é suficiente para manter a maior parte da gordura metabolizada. Todavia, durante o exercício mais intenso (65% do  $\text{VO}_2 \text{ máx}$ ), ocorre uma pequena diminuição da quantidade de ácidos graxos livres captados. A oxidação de lipídios é aproximadamente 40% mais alta a 65% do  $\text{VO}_2 \text{ máx}$  quando comparada com o exercício a 25% do

VO<sub>2</sub> máx, porquanto a realização de exercícios a 65% do VO<sub>2</sub> máx promove maior utilização de triacilgliceróis intramusculares para a oxidação total de lipídios em relação a exercícios de baixa intensidade. Contudo, durante exercícios realizados em intensidades superiores (85% do VO<sub>2</sub> máx), verifica-se diminuição da oxidação total de lipídios. Nessa intensidade de esforço físico, a oxidação de lipídios não é suficiente para atender a demanda energética e, deste modo, outros substratos energéticos são predominantemente mobilizados (glicogênio muscular e glicose sanguínea) (Figura 12.7)<sup>21-28</sup>.

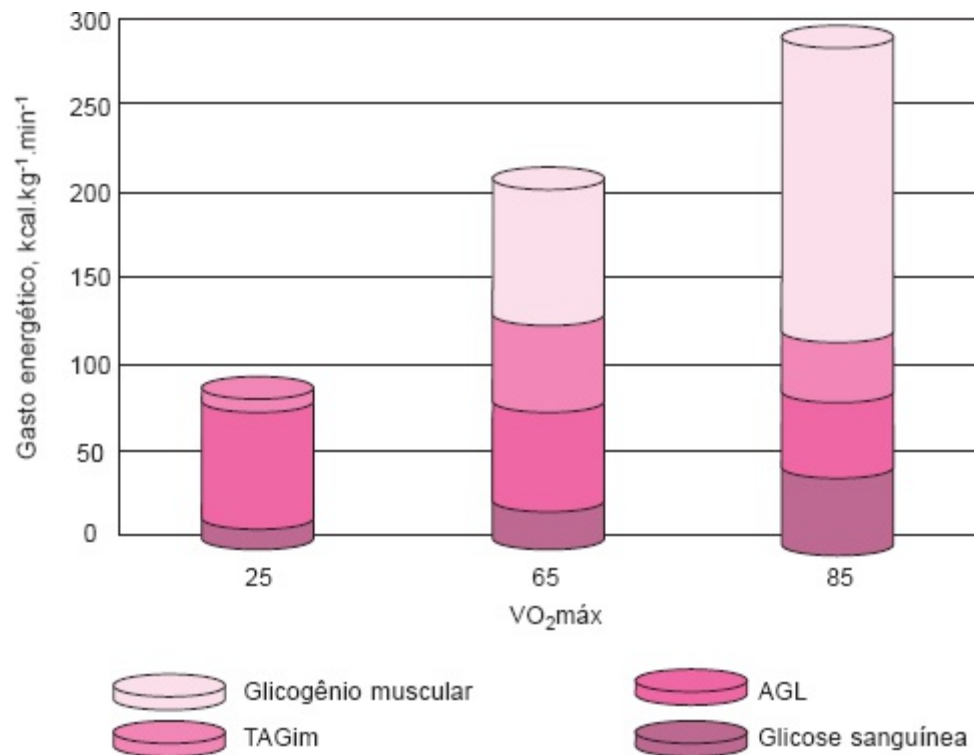
Corroborando esses fatos, Winder<sup>29</sup> verificou que ciclistas treinados se exercitando em cicloergômetro em diferentes intensidades apresentam significativo aumento da oxidação de lipídios em relação aos valores de repouso. A taxa absoluta de oxidação de lipídios durante 30 min de exercícios foi de 26,8 μmol/kg/min quando os indivíduos se exercitavam a 25% do VO<sub>2</sub> máx, 42,8 μmol/kg/min a 65% do VO<sub>2</sub> máx e 29,6 μmol/kg/min a 85% do VO<sub>2</sub> máx. É relevante ressaltar que em todas as intensidades de exercício estudadas, a oxidação de lipídios aumentou cerca de cinco a oito vezes em relação aos valores de repouso. Na intensidade mais elevada (85% do VO<sub>2</sub> máx), a oxidação de carboidratos foi responsável pela maior proporção das necessidades energéticas, apesar da taxa absoluta de oxidação de lipídios ser superior em relação aos valores de repouso.

Os ácidos graxos livres plasmáticos respondem por apenas 50 a 60% do total dos ácidos graxos livres oxidados durante os primeiros 60 min de exercício a 65% do VO<sub>2</sub> máx. No entanto, durante o exercício prolongado (1 a 2 h) de intensidade moderada (65% do VO<sub>2</sub> máx) tem sido demonstrado que os ácidos graxos livres plasmáticos representam o substrato energético predominante, sendo a quantidade utilizada aumentada nesta condição em indivíduos em jejum<sup>25</sup>.

Exercícios mais intensos (85% do VO<sub>2</sub> máx), que não podem ser mantidos nesta intensidade por períodos prolongados, utilizam preferencialmente carboidratos como substrato energético<sup>21,24</sup>. Esse fato é o resultado da alteração do recrutamento de fibras musculares dos tipos I e IIa para fibras musculares do tipo IIb nessa intensidade. Todavia, uma substancial quantidade de energia (25 a 30%) ainda é derivada da oxidação de lipídios. A taxa de *turnover* de ácidos graxos livres plasmáticos é aproximadamente 25% menor em exercícios a 85% do VO<sub>2</sub> máx em relação àqueles a 65% do VO<sub>2</sub> máx. Portanto, grande parte dos lipídios oxidados durante o exercício intenso é obtida de ácidos graxos livres que não são oriundos do plasma<sup>18,19,25,30</sup>.

## ► Locais de deposição de triacilgliceróis

Existem diversos *pools* de triacilgliceróis no organismo, que apresentam a capacidade de fornecer ácidos graxos para o tecido muscular. Estes incluem o tecido adiposo, o triacilglicerol estocado dentro da fibra muscular, as lipoproteínas, os depósitos localizados entre as células musculares e as cetonas e os cetoácidos plasmáticos. Todavia, apenas dois desses *pools*, o tecido adiposo e o triacilglicerol intramuscular, fornecem substancial quantidade de ácidos graxos livres durante o exercício físico.



**Figura 12.7** Utilização de substratos energéticos de acordo com a intensidade do exercício<sup>16</sup>. AGL = ácidos graxos livres; TAGim = triacilgliceróis intramusculares; VO<sub>2</sub>máx = consumo máximo de oxigênio.

## ■ Tecido adiposo

O tecido adiposo representa o maior estoque de triacilgliceróis do organismo. Adipócitos localizados dentro do tecido adiposo estocam ácidos graxos livres na forma de triacilgliceróis. Esses adipócitos liberam ácidos graxos livres e glicerol para a circulação sanguínea sob estimulação por hormônios lipolíticos, como a epinefrina, que agem sobre  $\beta_1$ -adrenorreceptor ( $\beta_1$ AR) durante o exercício. Devido às propriedades aquosas do sangue, os ácidos graxos livres ligam-se à proteína plasmática albumina, que transporta os ácidos graxos para o local de captação nos tecidos periféricos, enquanto o glicerol, que é solúvel em água, é captado e oxidado pelo tecido hepático<sup>27,31,32</sup>.

## ■ Músculo

A formação de triacilglicerol dentro da fibra muscular é decorrente da obtenção de glicerol a partir da glicólise (na forma de glicerol-3-fosfato), que reage com três ácidos graxos. Posteriormente, esses triacilgliceróis são estocados na forma de pequenas gotículas de gordura, localizadas principalmente próximas da mitocôndria.

A quantidade de ácidos graxos disponíveis a partir do triacilglicerol intramuscular não é totalmente conhecida, devido à dificuldade de se distinguir os ácidos graxos derivados do triacilglicerol intramuscular daqueles de adipócitos localizados entre os miócitos. Contudo, tem sido estabelecido que o triacilglicerol intramuscular contribui com uma quantidade significativa de energia durante o exercício de intensidade moderada, que envolve grandes grupamentos musculares. Diferentemente da liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo, os triacilgliceróis intramusculares parecem ser controlados exclusivamente pelo sistema adrenérgico por meio de  $\beta_2$ AR<sup>33-35</sup>.

## ■ Lipoproteínas

As lipoproteínas apresentam quantidades variadas de triacilgliceróis, o que depende da densidade de cada lipoproteína. VLDL são a principal fonte de triacilglicerol endógeno circulante durante o período de jejum. Esse fato se difere da condição pós-prandial, porquanto ocorre a formação de quilomícrons dentro do enterócito, os quais carregam triacilgliceróis para o sistema linfático e, subsequentemente, para a circulação sanguínea, possibilitando aos quilomícrons que sejam enzimaticamente degradados e que os triacilgliceróis se tornem disponíveis para a captação por tecidos periféricos. Todavia, verifica-se que menos de 10% da oxidação de lipídios durante o exercício são devidos à hidrólise de triacilgliceróis derivados de lipoproteínas<sup>20,22</sup>.

## ■ Adipócitos interfibrilares

Estudos demonstram que os adipócitos localizados entre as fibras musculares não contribuem significativamente com ácidos graxos livres para o tecido muscular ativo. Além disso, não têm sido demonstradas em modelos experimentais, dentro do espaço intersticial, a captação e a oxidação pelas células musculares de ácidos graxos não ligados à molécula de albumina, liberados a partir de adipócitos interfibrilares<sup>25</sup>.

## ■ Corpos cetônicos

Corpos cetônicos são sintetizados no fígado por meio da condensação de duas moléculas de acetil-CoA, transportados para o sangue e utilizados como fonte de energia pelo coração e pelos rins. A formação de corpos cetônicos é favorecida pelo elevado fornecimento de acetil-CoA – derivado da  $\beta$ -oxidação – para o ciclo de Krebs. No entanto, observa-se elevada síntese de corpos cetônicos em indivíduos em estado de jejum por um período prolongado (quatro dias). Desse modo, corpos cetônicos não são considerados substratos energéticos relevantes durante o exercício<sup>2,4</sup>.

## ► Eventos envolvidos na utilização de lipídios durante o exercício

Os ácidos graxos derivados do processo de lipólise no tecido adiposo constituem relevante substrato oxidado pelo tecido muscular em atividade, principalmente quando o exercício é prolongado e a intensidade é de baixa a moderada. O metabolismo dos ácidos graxos de cadeia longa oriundos do tecido adiposo caracteriza-se como um processo complexo, que envolve diversas etapas: mobilização de ácidos graxos livres a partir do tecido adiposo; transporte de ácidos graxos livres (ou ácidos graxos não esterificados) ligados à albumina no plasma; passagem através do endotélio e do espaço intersticial; captação pelo sarcolema; transporte citoplasmático; e metabolismo intramuscular.

## ■ Mobilização de ácidos graxos livres a partir do tecido adiposo durante o exercício

A taxa de mobilização de ácidos graxos livres a partir do tecido adiposo é dependente de alguns fatores, tais como taxa de lipólise, capacidade de transporte de ácidos graxos livres no plasma e

taxa de reesterificação de ácidos graxos livres pelo adipócito<sup>19,36</sup>.

A taxa de lipólise pode ser avaliada pela taxa de liberação de glicerol a partir do tecido adiposo para o sangue. O glicerol que surge na circulação sanguínea representa um parâmetro bioquímico indicativo da taxa de lipólise, uma vez que esse composto não pode ser reutilizado pelo adipócito devido à ausência da enzima glicerol cinase neste tecido. Sendo assim, no fígado, por ação dessa enzima, o glicerol é convertido em glicerol-3-fosfato e transformado em di-hidroxiacetona fosfato, um intermediário tanto da glicólise quanto da gliconeogênese<sup>22,37-39</sup>.

Dentre os mecanismos principais que regulam a lipólise, destacam-se aqueles relacionados aos receptores hormonais de catecolaminas e às proteínas G (proteína ligadora de nucleotídeo guanina), além da insulina e seu receptor; regulação do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), o segundo mensageiro celular, que ativa a proteína cinase A (PKA, *protein kinase A*); e a regulação da enzima lipase hormônio-sensível.

O início do processo de lipólise no tecido adiposo é mediado em grande parte pela estimulação dos receptores beta-adrenérgicos. Esse fato decorre de o exercício físico induzir o aumento da atividade do sistema nervoso simpático e a liberação de catecolaminas. Além disso, outros fatores concorrem para o aumento da lipólise no tecido adiposo durante o exercício, tais como a elevação da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos devido ao treinamento físico e a diminuição da insulinemia em exercícios intensos ou prolongados, porquanto esse hormônio atua estimulando a lipogênese concomitante à diminuição da lipólise<sup>40</sup>.

A ligação das catecolaminas ao receptor de membrana promove alteração da atividade da enzima adenilato ciclase, mediada por uma proteína integrante da membrana plasmática, a proteína G. Quando o estímulo hormonal determina a ativação da adenilato ciclase, a proteína G é do tipo G<sub>s</sub>; quando provoca a inibição da enzima, a proteína G é do tipo G<sub>i</sub>. A proteína G<sub>s</sub> pode se ligar a difosfato de guanosina (GDP, *guanosine diphosphate*) ou a trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*) e só é capaz de ativar a adenilato ciclase quando ligada a GTP. Desse modo, na ausência do estímulo hormonal, a proteína G<sub>s</sub> está ligada a GDP e, portanto, a adenilato ciclase encontra-se inativa. A formação do complexo hormônio-receptor induz a troca de GDP por GTP, provocando estímulo da adenilato ciclase, com a consequente formação de cAMP. A ativação, entretanto, é temporária, pois a proteína G<sub>s</sub> apresenta atividade GTPásica. À medida que o GTP ligado é hidrolisado, cessa o estímulo sobre a adenilato ciclase. Desse modo, pode-se concluir que a proteína G é a proteína reguladora do sistema adenilato ciclase (Figura 12.8)<sup>31,37</sup>.

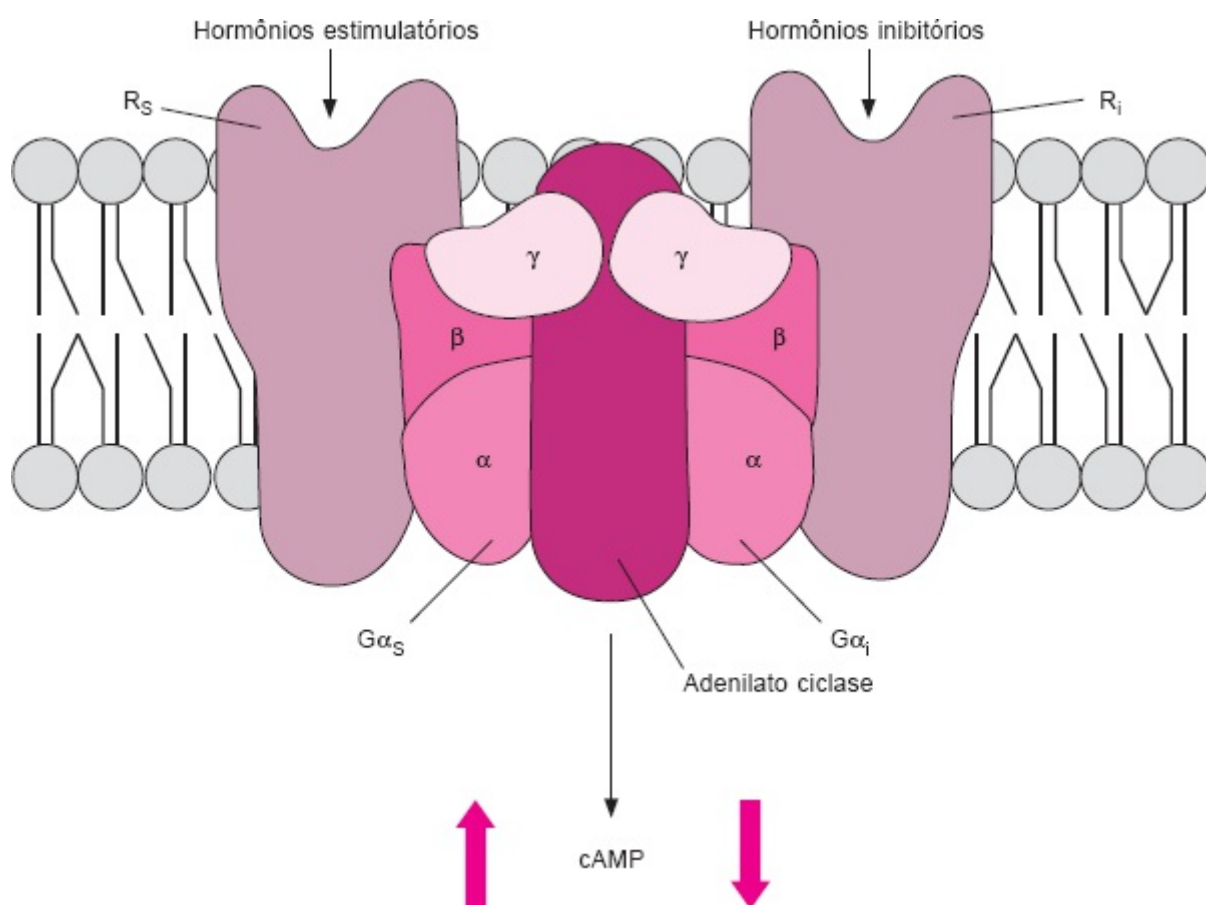
O cAMP é sintetizado a partir de ATP, enquanto a sua hidrólise a 5'-AMP é catalisada pela enzima fosfodiesterase. A concentração intracelular de cAMP resulta das velocidades relativas de sua síntese e degradação, ou seja, das atividades relativas da adenilato ciclase e da fosfodiesterase, e poderá encontrar-se elevada em virtude da ativação da primeira e/ou inibição da segunda. Por exemplo, cafeína e teofilina acarretam aumento da concentração intracelular de cAMP, devido ao fato de atuarem como inibidores da enzima fosfodiesterase<sup>4,32</sup>.

O cAMP exerce seus efeitos intracelulares por meio da ativação de um tipo particular de proteína cinase, chamada proteína cinase dependente de cAMP (PKA), para distingui-la de outras que são ativadas por cálcio ou por monofosfato cíclico de guanosina (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*). A fosforilação de proteínas catalisada pela PKA é revertida pela ação de proteínas fosfatases, enzimas hidrolíticas cuja ação também é regulada pelo cAMP (Figura 12.9). A ativação da lipólise pelas catecolaminas é mediada por um incremento da concentração



intracelular do cAMP e pela ativação da PKA, que promove a fosforilação da enzima lipase hormônio-sensível e das perilipinas (Figura 12.10). A fosforilação dessas proteínas aumenta significativamente a atividade lipolítica<sup>31</sup>. A taxa de lipólise no tecido adiposo é controlada por duas enzimas: a lipase hormônio-sensível (polipeptídio de 84 kDa), que hidrolisa ligações ésteres de triacilgliceróis e diacilgliceróis, apresentando elevada especificidade pelas ligações ésteres localizadas nas posições 1 e 3; e a enzima lipase de monoacilgliceróis, que é principalmente responsável pela hidrólise de ligações ésteres na posição 2<sup>19,41</sup>.

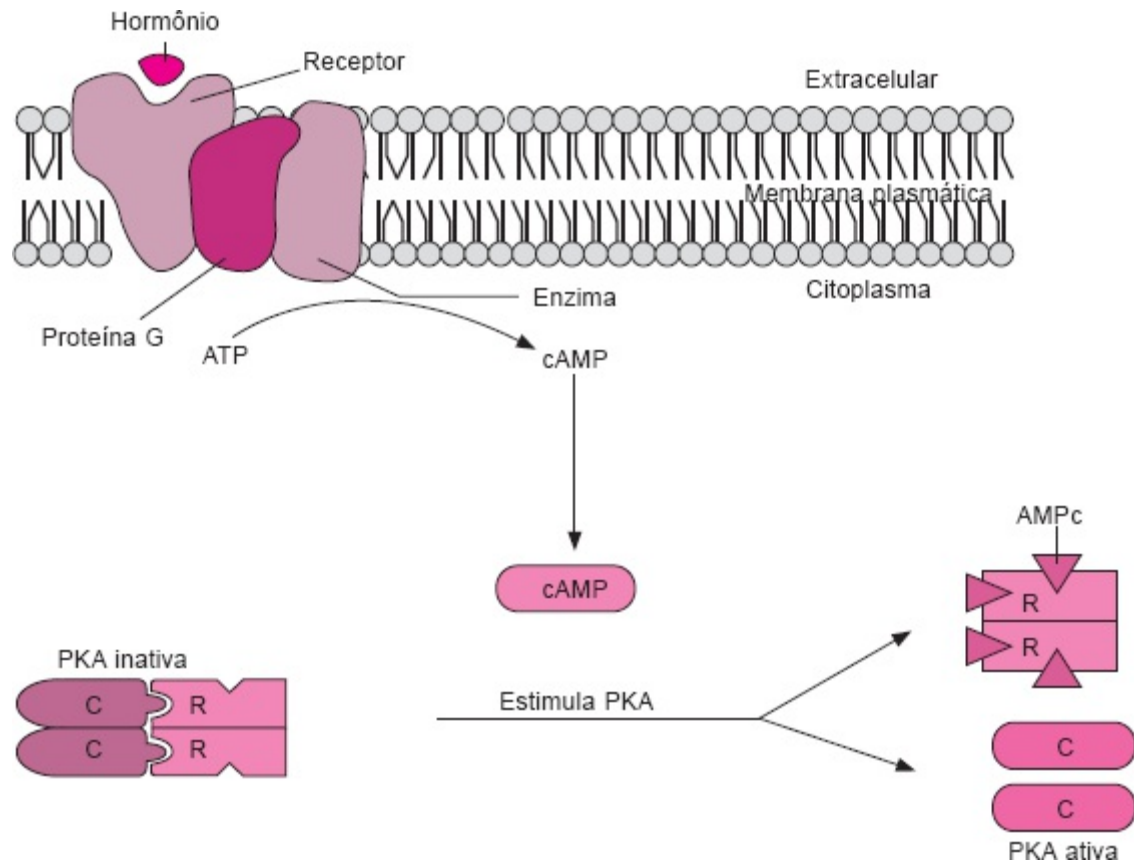
As perilipinas são proteínas intimamente associadas à superfície limitante de gotículas de lipídios, presentes em adipócitos e células esteroideogênicas, que parecem ter a função principal de criar uma barreira que limita a função da enzima lipase hormônio-sensível. Contudo, a fosforilação das perilipinas pela PKA libera esse impedimento e permite a translocação da enzima lipase hormônio-sensível fosforilada do compartimento citosólico para a gotícula lipídica. A desfosforilação das perilipinas induzida pela insulina, por exemplo, pode impedir a hidrólise dos triacilgliceróis<sup>42-44</sup>. A enzima lipase hormônio-sensível interage de maneira específica com outras duas proteínas: a proteína ligadora de lipídios de adipócitos (ALBP, *adipocyte lipid binding protein*), que fornece as bases para um novo sistema pelo qual a lipólise é controlada no interior da célula adiposa; e a lipotransina, uma proteína associada à gotícula de lipídios. A lipase hormônio-sensível e a ALBP constituem um complexo lipolítico, cuja interação ocorre junto à porção N-terminal da enzima lipase hormônio-sensível no estado basal<sup>31</sup>.



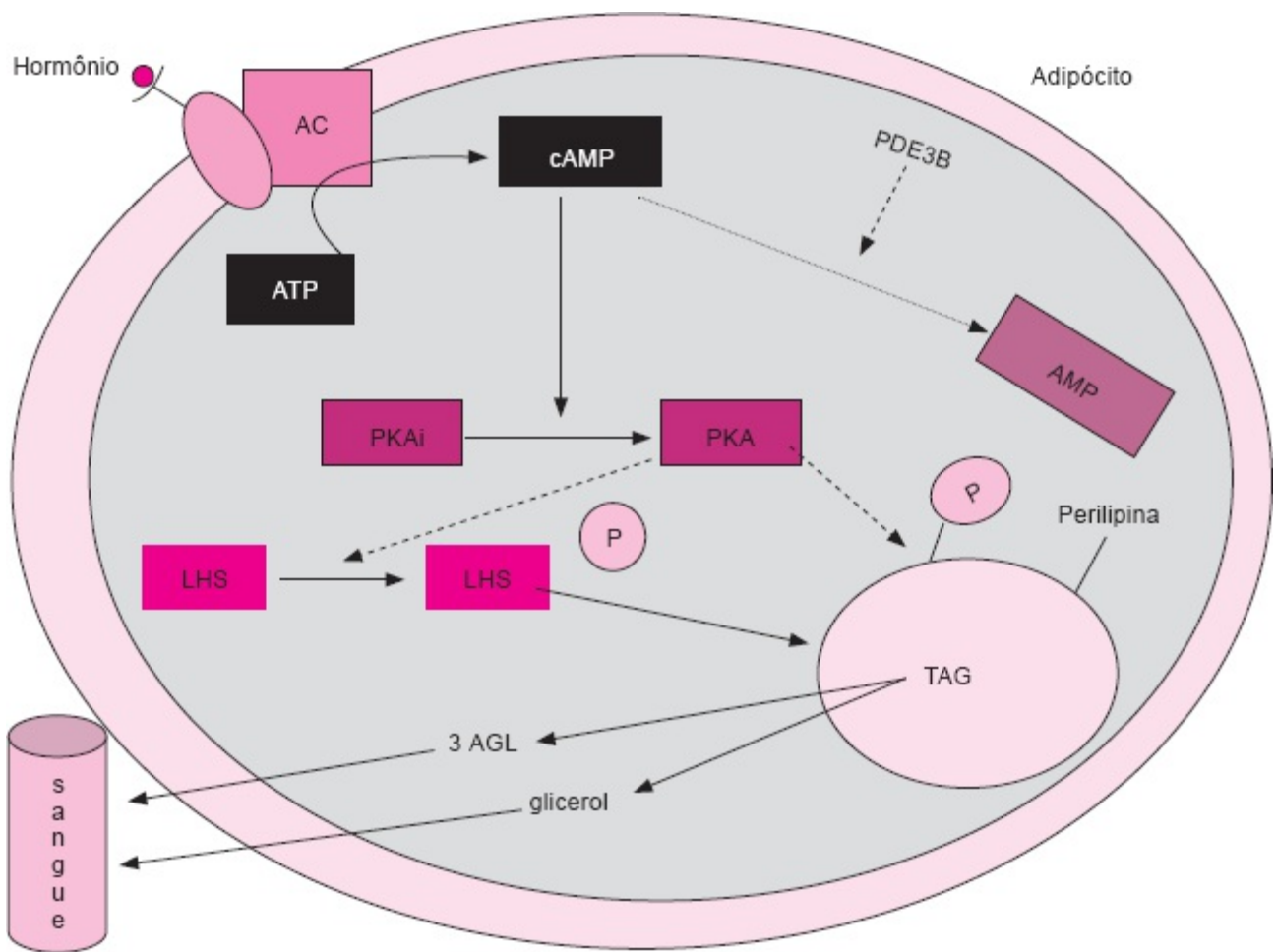
**Figura 12.8** Esquema da regulação da adenilato ciclase por hormônios estimuladores ou inibidores da sua atividade. O complexo hormônio-receptor induz a ligação de trifosfato de guanosina (GTP) às proteínas



reguladoras  $G\alpha_s$  ou  $G\alpha_i$ , que provocam, respectivamente, o estímulo ou a inibição da enzima<sup>9</sup>. cAMP = monofosfato cíclico de adenosina.



**Figura 12.9** Ativação da proteína cinase (PKA) estimulada pelo monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). ATP = trifosfato de adenosina. Modificada de Devlin<sup>9</sup>.



**Figura 12.10** Lipólise no adipócito induzida por estimulação hormonal, resultando na liberação de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol para a circulação sanguínea. AC = adenilato ciclase; AMP = monofosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; cAMP = monofosfato cíclico de adenosina; LHS = enzima lipase hormônio-sensível; P = fosfato; PDE3B = enzima fosfodiesterase do tipo 3B; PKA = proteína cinase dependente de cAMP ativada; PKAi = proteína cinase dependente de cAMP inativa; TAG = triacilglicerol.

## ■ Transporte sanguíneo de ácidos graxos livres ligados à albumina no plasma

Apesar de os principais fatores regulatórios que controlam a mobilização do tecido adiposo serem neuroendócrinos, tanto a capacidade de carrear ácidos graxos livres no plasma quanto a taxa de reesterificação de ácidos graxos livres no adipócito podem influenciar o saldo de mobilização independentemente das alterações da concentração hormonal. Devido à solubilidade baixa em meio aquoso, 99,9% dos ácidos graxos livres plasmáticos circulam ligados à albumina, uma proteína solúvel que liga ácidos graxos com elevada afinidade e que possibilita à concentração total destes ácidos no plasma alcançar valores próximos a 2 mmol/l. Cada molécula de albumina apresenta aproximadamente oito locais de ligação para ácidos graxos, mas apenas alguns destes locais de ligação demonstram alta afinidade por ácidos graxos livres. Além disso, quando a concentração de ácidos graxos livres plasmáticos aumenta, esses locais de ligação se encontram preenchidos e, conseqüentemente, a concentração de ácidos graxos livres não ligados à albumina aumenta exponencialmente, fato este que favorece a reesterificação de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo. Contudo, apenas uma pequena fração de ácidos graxos livres (0,1%) está dissolvida no plasma e esta fração não ligada à albumina se apresenta em equilíbrio com a fração

ligada à albumina. A capacidade de transporte de ácidos graxos livres plasmáticos é aumentada pela elevação do fluxo sanguíneo no tecido adiposo. Esse fato pode ser constatado durante o exercício submáximo prolongado em humanos, porquanto o fluxo sanguíneo no tecido adiposo aumenta em até três vezes, o que favorece a mobilização de ácidos graxos livres<sup>18,20,22,38,45</sup>.

A capacidade de carrear ácidos graxos livres é determinada pela concentração plasmática de albumina, pela razão molar arterial ácidos graxos livres:albumina e pela taxa de perfusão através do tecido adiposo. Enquanto a concentração de albumina é mantida constante em indivíduos submetidos a exercício físico, a concentração de ácidos graxos livres plasmáticos pode aumentar cerca de 20 vezes durante o exercício submáximo prolongado, resultando em um aumento da razão molar ácidos graxos livres:albumina de 0,2, no estado de repouso, para valores de 3 a 4 durante o exercício<sup>19</sup>.

## ■ Transporte de ácidos graxos livres plasmáticos pelo endotélio e pelo espaço intersticial

O transporte transendotelial de ácidos graxos livres plasmáticos a partir do plasma para o espaço endotelial é o primeiro passo do transporte transmembrana de ácidos graxos livres. A partir de estudos realizados em células musculares cardíacas, tem sido sugerido que a difusão de ácidos graxos livres ligados ou não à albumina através do espaço intercelular endotelial seria muito lenta para contribuir significativamente para o transporte transendotelial total. Esse fato decorre de limitações no tráfego de proteínas através do espaço intercelular no endotélio e da área de superfície de difusão. Preferivelmente, tem sido postulado que determinadas proteínas de membrana, localizadas no lado luminal das células endoteliais, podem se ligar à albumina e, consequentemente, mediar o transporte transendotelial de ácidos graxos livres. Esse mecanismo está relacionado com a capacidade de essas proteínas liberarem ácidos graxos livres da albumina e permitirem a difusão destes através do citoplasma de células endoteliais, tanto na forma de ácidos graxos livres ligados como não ligados a proteínas ligadoras de ácidos graxos citoplasmáticas. No espaço intersticial, esses ácidos graxos livres possivelmente são carregados para a membrana da célula muscular ligados à albumina<sup>45,46</sup>.

## ■ Transporte de ácidos graxos através do sarcolema

Estudos iniciais sobre o transporte de ácidos graxos através da membrana plasmática da célula muscular relatam que este ocorria apenas por transporte passivo. Contudo, esse mecanismo tem sido reavaliado desde a década de 1980, visto que evidências experimentais têm indicado que o transporte de ácidos graxos através do sarcolema não ocorre apenas por simples difusão, mas predominantemente por transporte mediado por carreadores<sup>36,47,48</sup>. Corroborando essas evidências, observou-se que a concentração de ácidos graxos não ligados à albumina é substancialmente baixa para explicar a taxa elevada de influxo celular verificada *in vivo*. Desse modo, uma acelerada dissociação do complexo ácidos graxos:albumina próximo à membrana plasmática teria que ocorrer, porém, este fato parece ser incomum quando se verifica a alta afinidade da albumina por ácidos graxos livres ( $10^8 \text{ M}^{-1}$ ). Outro argumento relacionado com o transporte de ácidos graxos através do sarcolema considera a possibilidade de que na estrutura da bicamada de fosfolipídios das membranas plasmáticas, os grupos polares, que se encontram em contato tanto com o espaço

extracelular quanto com o intracelular, possam dificultar a difusão de ácidos graxos livres. Além disso, em situações com pH fisiológico, os ácidos graxos livres existem no plasma como ânions e, portanto, devem ser captados contra um gradiente elétrico desfavorável devido à carga negativa da face do sarcolema que se encontra voltada para o citosol. Essas considerações teóricas aumentam a possibilidade de que mecanismos de transporte mais eficientes do que a simples difusão existam para ácidos graxos livres, que justifiquem as elevadas taxas de captação. Sendo assim, a captação de ácidos graxos consiste em dois componentes: um linear e um outro de função saturável dependente da concentração de ácidos graxos livres não ligados à albumina. Estudos com diferentes tipos de células demonstraram que a captação de ácidos graxos de cadeia longa apresenta uma cinética de saturação, o que corrobora o critério básico do sistema de transporte mediado por carreador<sup>19,47</sup>.

Diversas proteínas de membrana plasmática têm sido identificadas como possíveis transportadoras de ácidos graxos de cadeia longa em células de mamíferos: proteína ligadora de ácidos graxos associada à membrana plasmática (FABPpm, *plasma membrane-associated fatty acid binding protein*), translocase de ácidos graxos (FAT/CD36, *fatty acid translocase*) e proteína de transporte de ácidos graxos (FATP, *fatty acid transport protein*)<sup>40,45,48</sup>.

Dentre as evidências que sugerem que a FABPpm (40 a 43 kDa) está relacionada com o transporte de ácidos graxos livres na membrana sarcolemal, podem-se citar: inibição seletiva da ligação, da captação e do transporte de ácidos graxos de cadeia longa por anticorpos para a FABPpm; e estimulação/inibição da expressão da proteína FABPpm seguida de adaptação crônica para diferentes condições fisiológicas. Cabe ressaltar que, teoricamente, o aumento da captação e da oxidação de ácidos graxos em indivíduos treinados pode ser parcialmente devido ao aumento do número e/ou da atividade da FABPpm<sup>49</sup>.

Células que expressam a proteína FATP (63 kDa) apresentam aumento da captação de ácidos graxos de cadeia longa. Além disso, estudos sugerem que a FAT/CD36 (88 kDa) tem uma alta afinidade por ácidos graxos livres e poderia competir efetivamente por estes quando ligados à albumina. A presença de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) para FAT/CD36 no músculo esquelético indica que esta proteína contribui para a captação de ácidos graxos de cadeia longa<sup>47,48</sup>.

Bonen *et al.*<sup>48</sup> verificaram que a transcrição dessas três proteínas transportadoras ocorre no músculo esquelético humano. Apesar da expressão simultânea de FABPpm, FAT/CD36 e FATP no músculo esquelético, ainda permanece para ser estabelecido se as três proteínas representam separadamente vias paralelas de transporte de ácidos graxos através do sarcolema ou se atuam juntas como um simples sistema de transporte.

## ■ Transporte citoplasmático intramuscular

Dentro da célula muscular, os ácidos graxos são direcionados para a oxidação mitocondrial ou para a esterificação no *pool* de triacilglicerol intramuscular. Proteínas ligadoras de ácidos graxos citoplasmáticas (FABPc, *cytoplasmic fatty acid binding proteins*) (12 a 14 kDa) parecem facilitar o transporte de ácidos graxos a partir do sarcolema para os locais intracelulares de conversões. No citoplasma de células do músculo esquelético de ratos, a concentração de FABPc é dependente do tipo de fibra muscular, porquanto fibras oxidativas de contração lenta apresentam alta concentração, enquanto fibras oxidativas glicolíticas de contração rápida e fibras glicolíticas de

contração rápida apresentam concentrações intermediárias e baixas, respectivamente, da proteína FABPc<sup>50,51</sup>.

## ■ Metabolismo mitocondrial

A taxa de oxidação de ácidos graxos livres é, em grande parte, dependente da intensidade e da duração do exercício. Conforme indicado pelo aumento observado no quociente respiratório, a contribuição de lipídios para o metabolismo oxidativo total diminui à proporção que aumenta a intensidade do exercício.

Para alcançar as enzimas mitocondriais responsáveis pela oxidação de ácidos graxos, estes necessitam transpor a membrana mitocondrial interna, uma vez que ácidos graxos de cadeia longa não se difundem livremente para dentro da matriz mitocondrial. Por outro lado, ácidos graxos de cadeia curta e média podem livremente difundir-se do citoplasma para o interior mitocondrial, ou seja, estes tipos de ácidos graxos não necessitam do sistema de transporte dependente de carnitina para atravessarem a membrana mitocondrial interna<sup>38,52</sup>.

Em etapa que precede a oxidação dos ácidos graxos, estes são ativados por conversão à acil-CoA, por ação da enzima acil-CoA sintetase, presente na membrana externa da mitocôndria, a qual parece ser uma proteína transmembrânica com o local ativo voltado para o citosol. Nessa ligação, forma-se uma ligação tioéster entre o grupo carboxila do ácido graxo e o grupo SH da coenzima A, produzindo uma acil-CoA. As acil-CoA, como a acetil-CoA, são compostos ricos em energia. A energia derivada da clivagem do ATP em monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) e pirofosfato orgânico (PPi), com a quebra de uma ligação anidrido fosfórico, é utilizada para formar a ligação tioéster, o que equivale a um custo energético de 2 ATP. O pirofosfato é hidrolisado a 2 PPi, em uma reação irreversível, o que torna o processo de ativação do ácido graxo à acil-CoA também irreversível<sup>7,32</sup>.

A membrana interna da mitocôndria é impermeável à coenzima A e à acil-CoA. Para a introdução das moléculas de acil-CoA na matriz mitocondrial é utilizado um sistema específico de transporte na face externa da membrana interna da mitocôndria, que consiste em três enzimas: carnitina palmitoiltransferase I (CPT-I), carnitina:acilcarnitina translocase (CACT) e carnitina palmitoiltransferase II (CPT-II), cada qual com uma localização diferente na mitocôndria<sup>1,2,8</sup>.

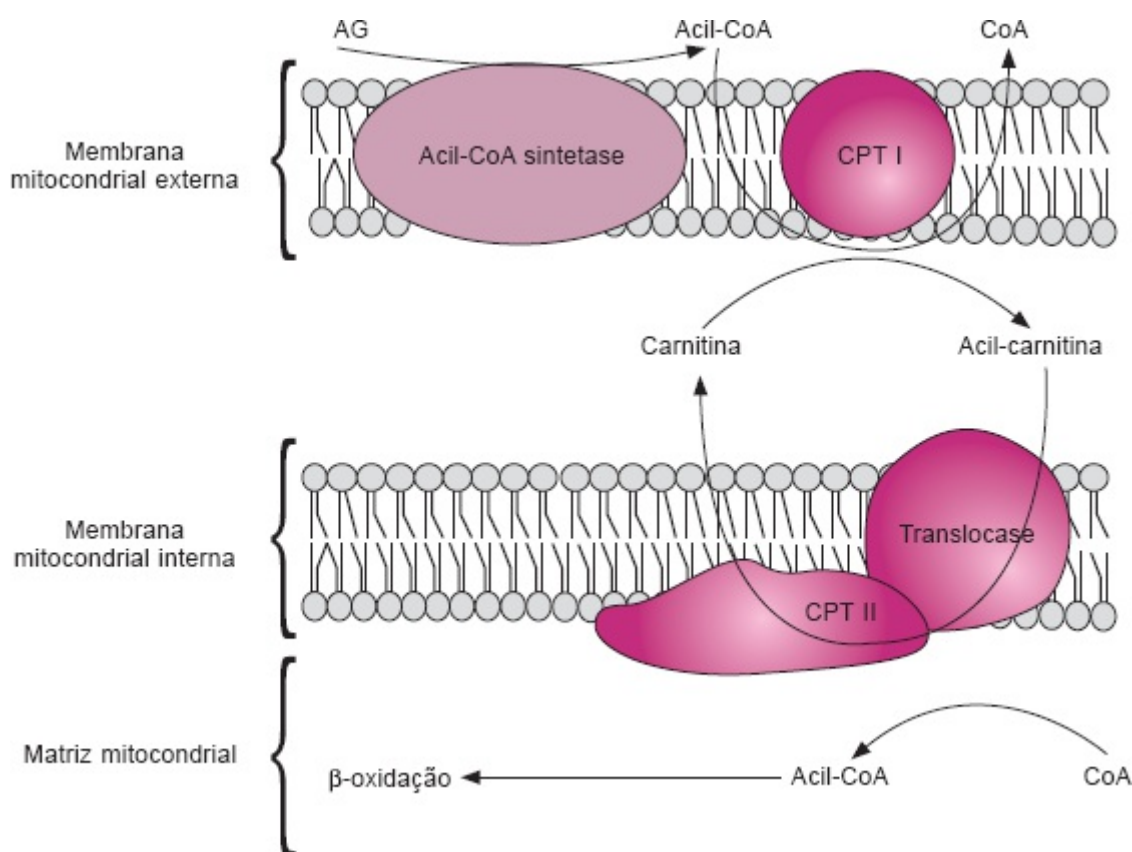
A CPT-I transfere o radical acila para a carnitina e o produto desta reação é translocado para a matriz mitocondrial, em um transporte do tipo antiporte catalisado pela CACT. Dentro da matriz mitocondrial, a CPT-II doa o grupo acila da acilcarnitina para uma coenzima A da matriz mitocondrial, liberando a carnitina para o interior da membrana interna. Cabe ressaltar que a CPT-II, enzima associada à face interna da membrana interna da mitocôndria, apresenta o local ativo voltado para matriz mitocondrial (Figura 12.11)<sup>4,7,36</sup>.

A CPT-I é considerada a principal etapa que limita o fluxo no processo de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. A atividade enzimática da CPT-I pode ser inibida, de modo reversível, pela malonil-CoA, a qual desempenha um papel central no controle do fluxo de ácidos graxos na  $\beta$ -oxidação. Todavia, tem sido demonstrada a diminuição da concentração de malonil-CoA em músculo esquelético de ratos em resposta ao jejum e durante o exercício submáximo, o que sugere que a concentração de malonil-CoA pode representar um fator relevante na regulação da oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético. Além disso, o aumento do fornecimento de ácidos graxos para a mitocôndria do músculo esquelético representa também um fator relevante de



diminuição do efeito inibitório da malonil-CoA sobre a CPT-I e sobre a oxidação de ácidos graxos, pois o aumento da concentração de acil-CoA diminui a influência exercida pela malonil-CoA sobre a CPT-I. Desse modo, se alterações induzidas pelo treinamento no músculo resultam em aumento do fornecimento de ácidos graxos para a mitocôndria, este pode ser um mecanismo pelo qual o efeito inibitório da malonil-CoA sobre a CPT-I pode ser diminuído<sup>18,28,52,53</sup>.

Desse modo, visto que ocorre diminuição da concentração de malonil-CoA durante o exercício físico, outros fatores podem colaborar para a regulação da atividade enzimática da CPT-I, principalmente durante exercícios intensos.<sup>54</sup> Starritt *et al.*<sup>55</sup> verificaram que um pequeno declínio do pH intramuscular (de 7 para 6,8) resultou em uma significativa diminuição (cerca de 50%) da atividade da CPT-I, tanto em músculos de indivíduos treinados quanto em não treinados, na presença de concentrações fisiológicas de malonil-CoA. Howlett *et al.*<sup>56</sup> observaram concentrações intramusculares de lactato de 38 mmol/kg e 108 mmol/kg de músculo seco em indivíduos não treinados após apenas 10 min de exercício em cicloergômetro a 65% e 90% do VO<sub>2</sub> máx, respectivamente. Nessas situações, o pH intramuscular estaria próximo de 6,9 (65% do VO<sub>2</sub> máx) e 6,6 (90% do VO<sub>2</sub> máx), o que corrobora a diminuição da oxidação de lipídios observada em exercícios intensos (> 85% do VO<sub>2</sub> máx).



**Figura 12.11** Transferência de ácidos graxos (AG) de cadeia longa do citoplasma para a matriz mitocondrial através do sistema de transporte carnitina palmitoiltransferase I e II (CPT-I e CPT-II). CoA = coenzima A. Modificada de Devlin<sup>9</sup>.

O efeito do pH sobre a atividade da CPT-I pode também contribuir para esclarecer a hipótese do ciclo glicose-ácido graxo reverso, que foi proposta para explicar a relação recíproca entre a oxidação de carboidratos e lipídios no repouso e durante o exercício. Segundo Sidossis e Wolfe<sup>57</sup>,



o fluxo glicolítico é o regulador primário da oxidação de ácidos graxos. Um aumento do fluxo glicolítico está associado a uma redução da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, a qual envolve a entrada desses ácidos graxos no compartimento mitocondrial. É possível que um aumento da concentração intramuscular de lactato – e a consequente diminuição do pH – possa justificar o aumento do fluxo glicolítico e a diminuição da oxidação de lipídios, decorrente da diminuição da atividade da CPT-I. Todavia, é fundamental ressaltar que indivíduos treinados apresentam atenuação da diminuição do pH intramuscular durante o exercício moderado ou intenso, o que pode favorecer a oxidação de ácidos graxos.

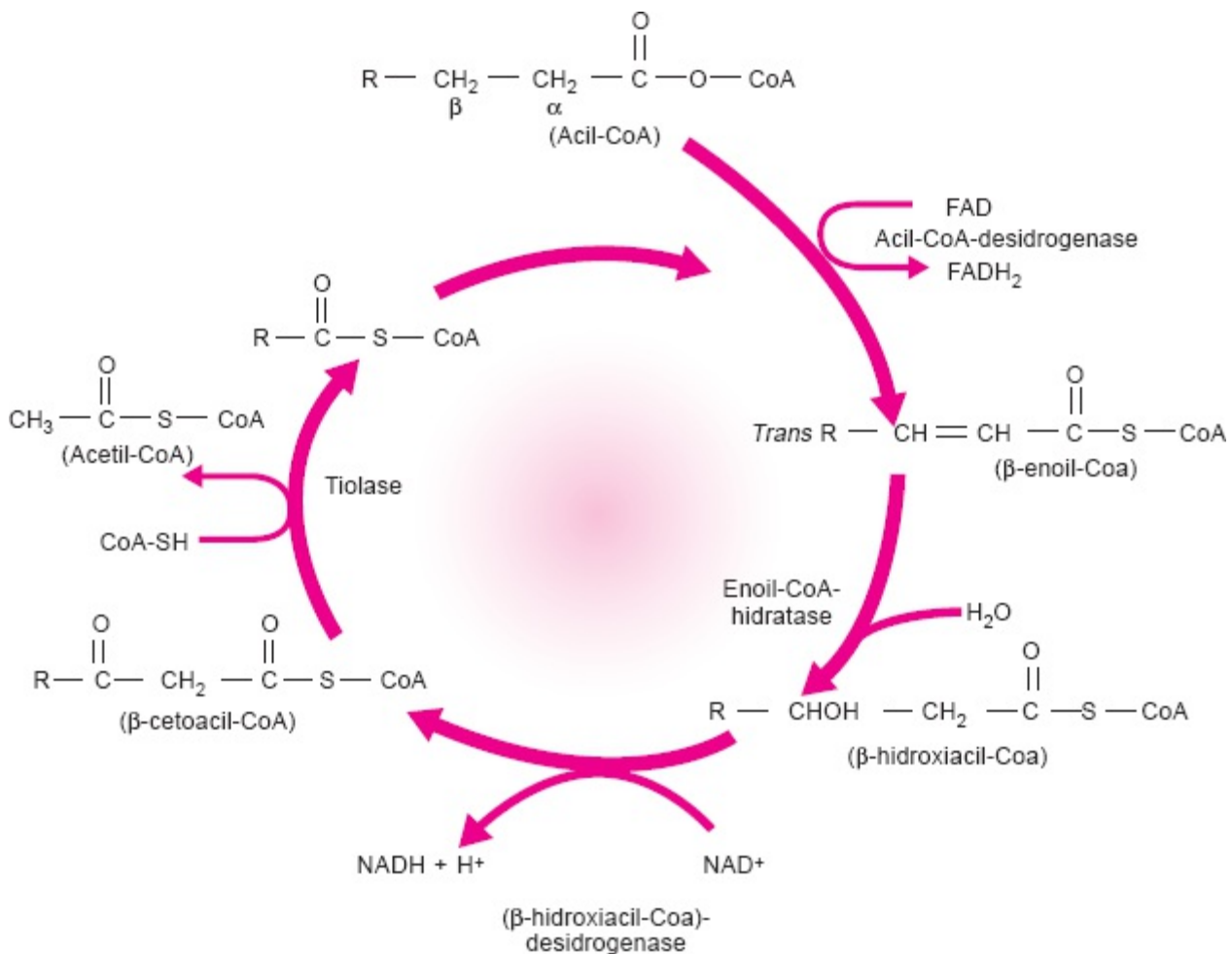
A acil-CoA presente na matriz mitocondrial é oxidada por uma via denominada  $\beta$ -oxidação ou ciclo de Lynen. Essa via consiste em uma série cíclica de quatro reações, ao final das quais a acil-CoA é diminuída em dois carbonos, que são liberados na forma de acetil-CoA (Figura 12.12).

As quatro reações são:

- Oxidação da acil-CoA a uma enoil-CoA pela enzima acil-CoA desidrogenase, com formação de dinucleotídio de flavina e adenina reduzido ( $\text{FADH}_2$ , *reduced flavin adenine dinucleotide*)
- Formação de L-hidroxiacil-CoA pela enzima enoil-CoA hidratase
- Oxidação do grupo hidroxila a carbolina pela enzima  $\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase (HAD), com formação de  $\beta$ -cetoacil-CoA
- Quebra da  $\beta$ -cetoacil-CoA por uma molécula de CoA, com formação de acetil-CoA e uma acil-CoA com dois carbonos a menos; esta acil-CoA refaz o ciclo várias vezes, até ser totalmente convertida em acetil-CoA.

A oxidação completa de um ácido graxo exige a cooperação entre a  $\beta$ -oxidação, que converte o ácido graxo em acetil-CoA, e o ciclo de Krebs, que oxida o radical acetil a  $\text{CO}_2$ <sup>2,8</sup>.

A capacidade das enzimas oxidativas mitocondriais pode ser relevante para a taxa de captação e oxidação de ácidos graxos livres. A atividade das enzimas que metabolizam e oxidam lipídios aumenta com o treinamento físico. Desse modo, tem sido proposto que esse aumento da atividade enzimática é importante para a capacidade do músculo esquelético de oxidar ácidos graxos durante o exercício. Segundo Kiens<sup>45</sup>, existe uma correlação significativa entre o saldo de captação máxima de ácidos graxos e oxidação no tecido muscular ativo e a atividade da enzima muscular  $\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase. Esse fato sugere que a oxidação de ácidos graxos pode não ser regulada apenas pelo transporte ou pela malonil-CoA, mas que também é dependente da capacidade enzimática para a oxidação de ácidos graxos no músculo.



**Figura 12.12**  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos<sup>6</sup>. CoA = coenzima A; FAD = dinucleotídeo de flavina e adenina; FADH = dinucleotídeo de flavina e adenina reduzido; NAD = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina; NADH = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido.

Apesar da capacidade de oxidar ácidos graxos ser dependente, em parte, da atividade das enzimas da  $\beta$ -oxidação e do ciclo de Krebs, tais como a HAD e a citrato sintase, respectivamente, o potencial oxidativo do músculo esquelético não regula completamente a taxa de utilização de lipídios durante o exercício. Por exemplo, em indivíduos com taxas similares de oxidação de lipídios durante 1 h de corrida a 70 % do VO<sub>2</sub> máx, foram observadas diferenças significativas quanto às atividades das enzimas CPT-I e succinato desidrogenase, bem como na capacidade do músculo esquelético de oxidar palmitoil-CoA. Esses resultados sugerem que outros fatores celulares podem estar implicados na regulação da oxidação de lipídios pelo tecido muscular solicitado durante o esforço físico<sup>28,38,45,58</sup>.

### ► Metabolismo de triacilgliceróis intramusculares

Os triacilgliceróis intramusculares representam de 2.000 a 3.000 kcal de reserva energética e armazenam-se como glóbulos na fibra muscular, colocando esta fonte de energia mais próxima dos locais de oxidação, ou seja, as mitocôndrias. Além disso, os triacilgliceróis intramusculares representam uma fonte relevante de energia para o metabolismo muscular, especialmente durante o exercício prolongado. Esse fato é sugerido devido à oxidação de ácidos graxos não representar a estimativa total da oxidação de lipídios, conforme calculada pelo quociente respiratório durante o exercício prolongado. Sendo assim, em indivíduos exercitando-se no estado pós-absortivo, a oxidação de ácidos graxos representa pouco mais da metade da oxidação total de lipídios, uma

vez que ácidos graxos liberados tanto a partir do *pool* intramuscular de triacilglicerol quanto a partir do tecido adiposo localizado entre as fibras musculares são utilizados para o metabolismo oxidativo nas células musculares em atividade<sup>5,33,59-61</sup>.

Os triacilgliceróis intramusculares são degradados por uma lipase hormônio-sensível, que apresenta massa molecular similar àquela do tecido adiposo. A PKA é também capaz de fosforilar a enzima lipase hormônio-sensível presente no tecido muscular. Além disso, existem evidências que tanto no tecido adiposo quanto no músculo esquelético, o sistema adrenérgico e a insulina desempenham papéis estimulatórios e inibitórios, respectivamente, na ativação da lipólise. Além do estímulo hormonal, existe também o controle local da atividade da enzima lipase, ou seja, o aumento da estimulação elétrica do músculo acarreta maior degradação de triacilgliceróis<sup>41</sup>.

Fibras musculares de contração rápida (tipo II) apresentam menor conteúdo intracelular de triacilgliceróis em relação às fibras de contração lenta (tipo I), ao mesmo tempo em que se verifica que fibras do tipo I apresentam maior atividade da enzima lipase quando comparada à de fibras do tipo II. Além disso, observa-se que o conteúdo de triacilgliceróis dentro da célula muscular pode ser aumentado por meio do treinamento de *endurance*<sup>19</sup>.

Romijn<sup>26</sup> observou que durante exercícios de baixa intensidade (25% do  $\text{VO}_2$  máx), os triacilgliceróis intramusculares contribuíram com menos de 10% do total de lipídios oxidados. Em exercícios com intensidade de 65% do  $\text{VO}_2$  máx, os triacilgliceróis forneceram aproximadamente 50% do total de lipídios oxidados durante os primeiros 60 min de exercício em cicloergômetro. Todavia, o aumento da duração do exercício a 65% do  $\text{VO}_2$  máx demonstrou que os triacilgliceróis intramusculares poderiam fornecer apenas 30% do total de lipídios metabolizados após 120 min de exercício. Em exercícios intensos (85% do  $\text{VO}_2$  máx), os triacilgliceróis intramusculares fornecem aproximadamente 40 a 50% do total de ácidos graxos oxidados, mas este valor representa apenas 10 a 15% do total de substratos metabolizados nesta intensidade de exercício.

Contudo, Brechtel *et al.*<sup>33</sup> verificaram, em humanos, a concentração de triacilglicerol nos músculos sóleo e tibial anterior antes e depois do exercício físico em diferentes intensidades e durações. O exercício de intensidade moderada (60 a 70% do  $\text{VO}_2$  máx), com duração de 105 a 110 min, promoveu diminuição de 10 a 36% da concentração de triacilglicerol em ambos os músculos. O exercício de intensidade moderada (68 a 70% do  $\text{VO}_2$  máx), com duração de 210 a 240 min, reduziu em 42 a 57% a concentração de triacilglicerol intramuscular no músculo tibial anterior e em 27 a 56% no músculo sóleo. Em contraste, o exercício de alta intensidade (83 a 85% do  $\text{VO}_2$  máx), com duração de 80 a 120 min, não provocou alterações na concentração intramuscular de triacilglicerol em ambos os músculos. Além disso, a concentração de lipídios extramiocelulares não demonstrou alterações significativas nos grupos estudados. A partir desses resultados os autores sugerem que a realização de exercício de intensidade moderada (60 a 70 % do  $\text{VO}_2$  máx) acarreta uma substancial redução da concentração de triacilglicerol nos músculos sóleo e tibial anterior, a qual é dependente do tempo de esforço físico. Todavia, exercício de similar duração, mas com intensidade superior (> 80% do  $\text{VO}_2$  máx), não acarretou redução da concentração de triacilglicerol intramuscular. Portanto, pode-se concluir que tanto a duração quanto a intensidade do exercício representam fatores relevantes na utilização de triacilglicerol intramuscular.

## ► Fatores que limitam a oxidação de lipídios pelo músculo esquelético

### ■ Fatores que limitam a captação de ácidos graxos pela célula muscular

A concentração arterial de ácidos graxos substancialmente afeta a sua captação pela célula muscular tanto no repouso quanto durante o exercício de baixa intensidade. Nessas condições, esse fato implica um gradiente de concentração a partir do sangue para o músculo, que é alcançado por uma conversão relativamente rápida de ácidos graxos – captados pela célula muscular – para acil-CoA no citoplasma da célula muscular, reação esta que é catalisada pela enzima acil-CoA sintetase. Durante o transporte de ácidos graxos do sangue para a célula muscular, diversas barreiras podem limitar a captação de ácidos graxos, incluindo as membranas das células endoteliais, o espaço intersticial entre o endotélio e o miócito e a membrana da célula muscular<sup>20,38,45,47–49,51</sup>.

A captação de lipídios pelas células endoteliais é comumente mediada por proteínas. Tanto proteínas que se ligam à albumina quanto proteínas associadas à membrana que ligam ácidos graxos (FABP) podem ser responsáveis por esse mecanismo. Ao alcançar o espaço intersticial, os ácidos graxos que se ligam à albumina serão captados pela membrana da célula muscular. Esse processo ocorre devido à presença de proteínas de transporte de ácidos graxos (FABPpm, FAT, FATP) ou por mecanismos de difusão devido à natureza lipofílica dos ácidos graxos. No sarcoplasma, as proteínas de transporte de ácidos graxos intracitoplasmáticas (FABPc), que estão presentes em concentrações relativamente altas, são importantes para o transporte de lipídios para espaço intramitocondrial. Todavia, esse transporte não tem sido considerado limitador da taxa de oxidação de lipídios<sup>38,48,51</sup>.

### ■ Fatores que limitam a oxidação de ácidos graxos na célula muscular

Uma significativa porcentagem da produção de energia no repouso e durante o exercício de baixa intensidade é derivada da oxidação de ácidos graxos. Contudo, durante a realização de exercício físico em intensidade superiores a 70 a 80% do  $\text{VO}_2$  máx, ocorre uma progressiva alteração do substrato energético predominantemente utilizado. Portanto, quanto maior a intensidade do exercício, maior a dependência pelo metabolismo de carboidratos, o que indica uma limitação para a taxa de oxidação de lipídios. Diversas explicações para essa alteração de lipídios para carboidratos têm sido propostas, incluindo um aumento das catecolaminas circulantes que estimulam a glicogenólise muscular e hepática. Entretanto, o aumento da produção de lactato e o consequente acúmulo de íons  $\text{H}^+$ , durante o aumento tanto da glicogenólise quanto do fluxo glicolítico, suprimem a lipólise. O resultado seria a diminuição da concentração plasmática de ácidos graxos e, conseqüentemente, o menor fornecimento destes para o músculo exercitado, ao mesmo tempo em que se verifica aumento da oxidação de carboidratos<sup>18,19,21,22,45,55</sup>.

Outra razão para a alteração da utilização de substratos, de acordo com a intensidade do exercício, é decorrente da menor taxa de produção de ATP por unidade de tempo a partir de

lipídios em relação à de carboidratos, aliado ao fato de que mais oxigênio é necessário para a produção de uma determinada quantidade de ATP a partir de lipídios do que a partir de carboidratos<sup>15,16</sup>.

Limitações no fluxo de ácidos graxos a partir do sangue para a mitocôndria podem explicar também a alteração da utilização de lipídios para carboidratos em exercícios intensos. Esse fluxo é dependente da concentração de ácidos graxos no sangue, da densidade capilar, da capacidade de transporte através do vaso sanguíneo e da membrana plasmática da célula muscular, da densidade mitocondrial e da capacidade mitocondrial de captar e oxidar ácidos graxos. Esse último fator depende da ação do sistema de transporte da carnitina através da membrana mitocondrial, que é regulado pela concentração de malonil-CoA e pelo pH intracelular<sup>22,28,52,53,55</sup>.

Durante o exercício, a formação de malonil-CoA é reduzida e, portanto, a capacidade de transporte de ácidos graxos através da membrana interna mitocondrial é aumentada. A taxa de oxidação de ácidos graxos é o resultado dos seguintes eventos:

- Lipólise de triacilgliceróis do tecido adiposo e de triacilgliceróis circulantes e transporte de ácidos graxos a partir do sangue para o sarcoplasma.
- Disponibilidade e taxa de hidrólise de triacilgliceróis intramusculares.
- Ativação de ácidos graxos e transporte através da membrana mitocondrial.

É provável que os dois primeiros eventos caracterizem as limitações definitivas da oxidação de lipídios observadas durante condições de fluxo máximo de ácidos graxos. Isso é mais evidente durante a realização de exercício intenso e de curta duração ou durante a fase inicial do exercício prolongado. Nessas condições, as taxas de lipólise no tecido adiposo e de degradação de triacilgliceróis intramusculares são insuficientes para resultar em aumento do fornecimento de ácidos graxos. O resultado seria que a taxa de oxidação de ácidos graxos excederia a taxa de liberação de ácidos graxos, acarretando uma diminuição das concentrações plasmática e intramuscular de ácidos graxos. Como consequência, a utilização de carboidratos a partir dos estoques de glicogênio seria aumentada para compensar a elevação da demanda energética<sup>38</sup>.

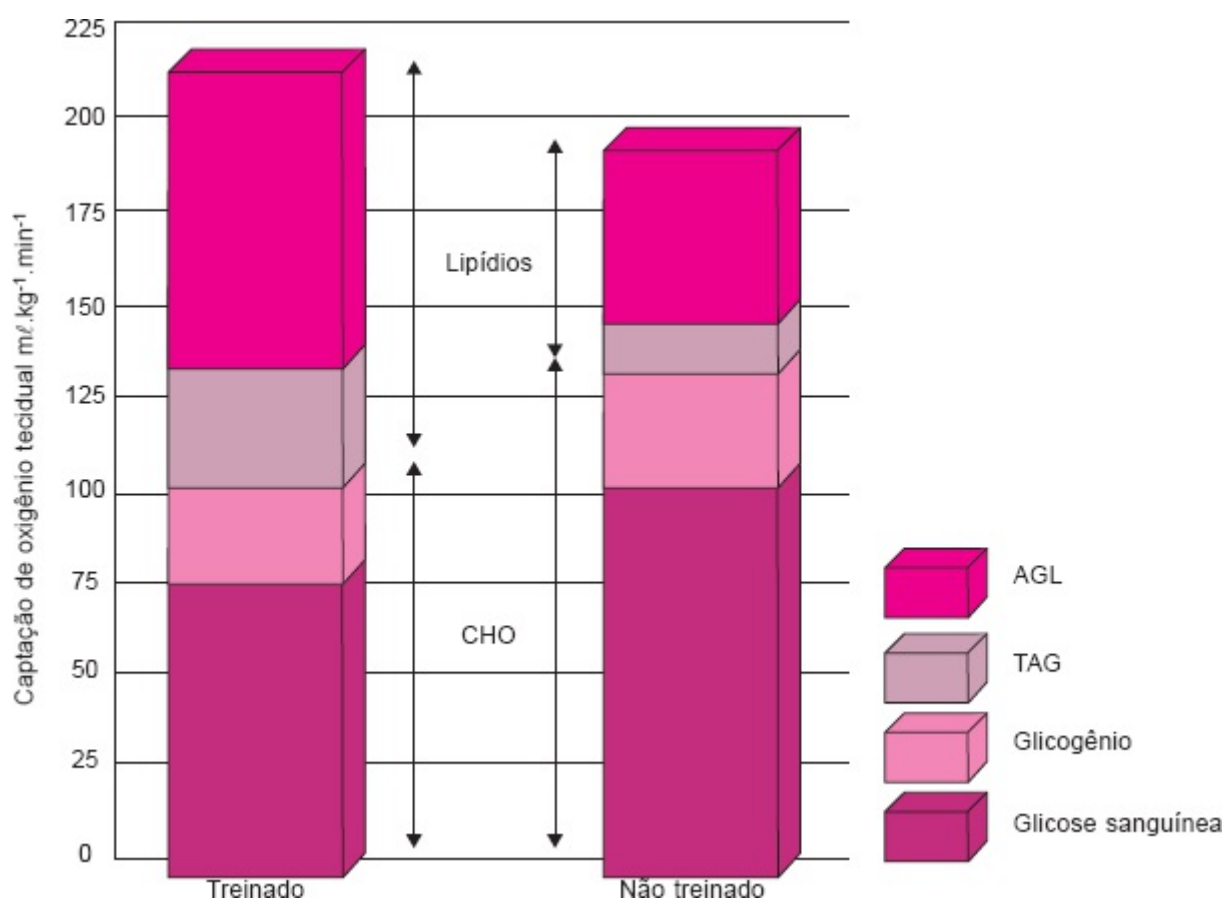
Não obstante, deve-se ressaltar que a diminuição do pH intramuscular, devido ao aumento da produção de lactato, diminui a atividade da CPT-I, o que demonstra que o aumento do metabolismo de carboidratos pode limitar a capacidade de oxidação de lipídios na célula muscular durante o exercício físico intenso<sup>55</sup>.

## ► Metabolismo de lipídios e treinamento de endurance

O exercício de *endurance* praticado com regularidade induz profundas adaptações em muitos sistemas fisiológicos, como, por exemplo, cardiovascular, muscular e endócrino. Um efeito relevante dessas adaptações é a modificação das taxas de utilização de diferentes substratos energéticos durante o exercício. Especificamente, quando comparados com indivíduos não treinados, observa-se que indivíduos submetidos a treinamento de *endurance* oxidam menos carboidratos e mais lipídios durante o exercício de mesma intensidade absoluta, ou seja, a mesma taxa de consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ), e, possivelmente, ainda durante o exercício realizado na mesma intensidade relativa, ou seja, mesma porcentagem de consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  máx). Além disso, o treinamento reduz o quociente respiratório durante o exercício, fato este que

pode indicar maior participação do metabolismo de lipídios em detrimento do metabolismo de carboidratos, em relação ao fornecimento de energia durante o esforço físico (Figura 12.13)<sup>10,16,18,28,45,62,63</sup>. Segundo Horowitz e Klein<sup>22</sup>, o treinamento de *endurance* aumenta a oxidação de lipídios durante o exercício submáximo por diversos fatores, tais como: aumento da densidade mitocondrial no músculo esquelético; aumento da capacidade oxidativa de lipídios; proliferação de capilares dentro do músculo esquelético, o que acarreta um aumento do fornecimento de ácidos graxos para o músculo; aumento da concentração de CPT, o que facilita o transporte de ácidos graxos através da membrana mitocondrial; e aumento da concentração de proteínas ligadoras de ácidos graxos, as quais regulam o transporte de ácidos graxos na célula muscular.

Corroborando que o treinamento em atividades de *endurance* acarreta um aumento do metabolismo de lipídios, ao mesmo tempo em que demonstra um efeito poupador do metabolismo de carboidratos, Hurley *et al.*<sup>34</sup> verificaram que o gasto energético total durante 2 h de exercício em cicloergômetro a 64% do  $\text{VO}_2$  máx foi 35% e 57% derivado da oxidação de lipídios antes e depois do período de treinamento, respectivamente. Desse modo, após um período de treinamento, parte da energia obtida a partir dos carboidratos é substituída pelos ácidos graxos derivados da mobilização de lipídios. Além disso, o treinamento de *endurance* diminui em 30% o *turnover* e a oxidação da glicose plasmática durante o exercício prolongado. Acredita-se que esse fato seja responsável por aproximadamente metade da diminuição total da oxidação de carboidratos provocada pelo treinamento de *endurance*.



**Figura 12.13** Efeito do treinamento de *endurance* sobre a utilização de substratos energéticos<sup>16</sup>. AGL = ácidos graxos livres; CHO = carboidratos; TAG = triacilgliceróis.



## ► Dieta hiperlipídica e desempenho em exercícios de endurance

O efeito de dietas ricas em lipídios ou em carboidratos sobre a utilização de substratos tem sido amplamente estudado. Contudo, é importante ressaltar que, em uma situação de equilíbrio energético, se um dos macronutrientes está presente em abundância na dieta, este fato implica diminuição da contribuição de outros, ou seja, uma dieta com alto teor de lipídios pode ser estudada como uma dieta com baixo teor de carboidratos (e vice-versa). Isso sugere que as características metabólicas de uma dieta rica em lipídios podem ser decorrentes da relativa baixa ingestão de carboidratos. Além disso, a adaptação para uma dieta hiperlipídica é influenciada por diversos fatores, dos quais a duração do período de adaptação, a intensidade do exercício durante o teste de desempenho e o conteúdo de lipídios e carboidratos na dieta experimental são os mais relevantes<sup>64–67</sup>.

O aumento da ingestão de lipídios em detrimento da ingestão de carboidratos resulta em aumento da utilização de lipídios e diminuição de carboidratos durante o exercício submáximo. Desse modo, uma hipótese é que o aumento da disponibilidade de ácidos graxos deve elevar a oxidação de lipídios e poupar os estoques de glicogênio, além de melhorar a *performance*. Todavia, nos estudos nos quais a concentração de ácidos graxos não esterificados plasmáticos foi aumentada substancialmente, pela ingestão aguda ou por métodos farmacológicos, nenhum efeito evidente sobre a *performance* foi demonstrado. Uma razão para a ocorrência desse fato pode ser que a captação de ácidos graxos alcança um platô em cerca de 700 a 1.000  $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ . Outra explicação seria que o aumento da oxidação de ácidos graxos não é determinante da *performance* em algumas intensidades de exercício<sup>21,22,28,30,64,68,69</sup>.

Estudos sobre a ingestão de uma dieta rica em lipídios e pobre em carboidratos e por períodos de 3 até 49 dias têm demonstrado aumento da oxidação de lipídios em relação à dieta-controle. Corroborando esse fato, em um estudo com ciclistas treinados que se exercitavam diariamente, foi verificado que o consumo de uma dieta rica em lipídios – 65% do valor calórico total (VCT) da dieta – durante 3 dias promoveu uma diminuição do quociente respiratório de 0,89 para 0,79. Todavia, esse resultado sobre a utilização de substratos não tem sido observado em outros estudos, nos quais a dieta apresentava um teor de lipídios relativamente inferior (55 a 60% do VCT da dieta), aliado à ausência de exercício físico durante o período de intervenção dietética<sup>18,25,27,64–66,68–70</sup>.

A adaptação para uma dieta hiperlipídica por um período curto (< 6 dias) tem demonstrado de modo inequívoco uma diminuição da *performance* durante a realização de exercícios de *endurance* quando comparada a uma dieta mista ou rica em carboidratos. Desse modo, verifica-se que a adaptação a curto prazo para uma dieta hiperlipídica é prejudicial para o desempenho em atividades de *endurance*<sup>64</sup>. Em um estudo clássico realizado na década de 1940, três indivíduos treinados consumiram uma dieta rica em lipídios (contendo apenas 5% do VCT da dieta na forma de carboidratos) ou uma dieta rica em carboidratos (90% do VCT na forma de carboidratos) durante 3 a 5 dias. A realização de exercício até a exaustão (65 a 70% do  $\text{VO}_2$  máx) demonstrou um tempo de tolerância ao esforço de 210 min para os indivíduos submetidos à dieta rica em carboidratos, enquanto o grupo com elevada ingestão de lipídios apresentou um tempo de tolerância ao esforço de apenas 90 min<sup>67</sup>.

As evidências científicas são menos claras em relação ao efeito da dieta hiperlipídica durante períodos prolongados. Em parte, a falta de evidências conclusivas pode ser decorrente das

diferenças observadas nos diversos estudos em relação à duração do período de adaptação, à escolha da intensidade do exercício e ao conteúdo de lipídios e de carboidratos das dietas.

A interação entre dieta e treinamento de *endurance* durante períodos prolongados foi estudada por Helge *et al.*<sup>68</sup>. Quinze indivíduos não treinados foram randomicamente distribuídos para consumir uma dieta elevada em lipídios (VCT: 62% de lipídios; 21% de carboidratos; 17% de proteínas) ou uma dieta com alto teor de carboidratos (VCT: 20% de lipídios; 65% de carboidratos; 15% de proteínas), enquanto seguiam um programa de treinamento de *endurance* supervisionado durante 4 semanas. O treinamento foi realizado 4 vezes/semana, 60 min por sessão (60 a 85% do VO<sub>2</sub> máx). Após 4 semanas de intervenção, o VO<sub>2</sub> máx aumentou em 9% em ambos os grupos. Em relação à *performance*, o tempo até a exaustão – medido em um cicloergômetro, a 72% do VO<sub>2</sub> máx (mesma carga de trabalho do teste inicial) – foi similarmente aumentado em ambos os grupos após 2 ou 4 semanas de adaptação ao treinamento e à intervenção dietética. Além disso, o quociente respiratório foi significativamente menor durante o exercício no grupo com dieta elevada em lipídios em comparação ao teste inicial e ao grupo com dieta rica em carboidratos. Desse modo, parece que a adaptação a uma dieta rica em lipídios em combinação com o treinamento por até 4 semanas, exercitando-se em uma carga submáxima, não acarretou melhora da *performance*<sup>67,70</sup>.

Todavia, em outro estudo com indivíduos não treinados, submetidos a um programa de treinamento supervisionado de 7 semanas, durante as quais um grupo ingeriu uma dieta rica em lipídios (VCT: 62% de lipídios; 21% de carboidratos; 17% de proteínas) e outro ingeriu uma dieta rica em carboidratos (VCT: 20% de lipídios; 65% de carboidratos; 15% de proteínas), observou-se aumento de 11% do VO<sub>2</sub> máx em ambos os grupos, enquanto o tempo de tolerância ao esforço foi significativamente maior no grupo com dieta rica em carboidrato (102 min) em relação ao grupo com dieta rica em lipídios (65 min)<sup>69</sup>. Desse modo, conclui-se que o aumento de *performance* decorrente do treinamento de *endurance* é prejudicado com a ingestão de dietas com alto teor de lipídios por períodos superiores a 4 semanas.

Cabe ressaltar que a adaptação a dietas ricas em lipídios está relacionada com a capacidade das enzimas envolvidas na oxidação de lipídios. Uma forte correlação tem sido demonstrada entre a atividade da enzima  $\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase e a captação e a oxidação de ácidos graxos em humanos. Helge e Kiens<sup>71</sup> verificaram que a atividade da enzima  $\beta$ -hidroxiacil-CoA desidrogenase foi aumentada em 25% após 7 semanas de adaptação a uma dieta rica em lipídios, fato observado tanto em indivíduos treinados quanto em não treinados. Além disso, após 4 semanas de adaptação para uma dieta rica em lipídios, a atividade da enzima CPT foi aumentada em 35%, ao mesmo tempo em que houve aumento significativo da FABP presente no citosol e na membrana plasmática e diminuição de 46% na atividade da enzima hexocinase. Apesar dessas adaptações promovidas pela dieta hiperlipídica, o aumento de *performance* induzido pelo treinamento de *endurance* é prejudicado em comparação àquele induzido pela dieta rica em carboidratos. Dentre as hipóteses relacionadas com o prejuízo da *performance* decorrente da ingestão prolongada de uma dieta hiperlipídica, destacam-se: aumento da atividade simpática; alterações na composição de ácidos graxos presentes na membrana plasmática; diminuição da captação muscular de glicose durante o exercício físico<sup>67</sup>. Além disso, dentre os estudos que avaliaram a taxa de degradação do glicogênio durante o exercício de *endurance*, observou-se que o efeito poupador de glicogênio não ocorreu em todos. Existem evidências plausíveis de que os estoques de glicogênio muscular são menores após o período de adaptação – tanto de curto quanto

a longo prazo – à dieta hiperlipídica. Na dieta rica em lipídios, o conteúdo de glicogênio hepático é também diminuído após um curto período de adaptação em comparação com uma dieta rica em carboidratos. De acordo com esses fatos, postula-se que, apesar de um significativo aumento da capacidade de oxidação de lipídios, de estoque de triacilgliceróis intramusculares e de fornecimento de ácidos graxos após um período de adaptação à dieta hiperlipídica, a diminuição dos estoques e da taxa de degradação de glicogênio hepático e muscular não consegue atender à demanda de oxidação de carboidratos, que é necessária para obter um aumento da *performance*, o qual, por outro lado, é obtido com a ingestão de uma dieta rica em carboidratos<sup>18-21,38,64,69</sup>.

A partir dos resultados disponíveis na literatura, baseados em estudos com humanos, conclui-se que: a ingestão de uma dieta rica em lipídios por um período curto (3 a 5 dias) promove prejuízo do desempenho em atividades de *endurance* quando comparada com a ingestão de uma dieta rica em carboidratos; a adaptação para uma dieta rica em lipídios, em combinação com um treinamento de *endurance* de 1 a 4 semanas, não reduz o desempenho em comparação com uma dieta com alto teor de carboidratos, porém, quando a intervenção dietética e o treinamento são mantidos durante 7 semanas, o desempenho em exercícios de *endurance* é significativamente melhor quando uma dieta rica em carboidratos é consumida; nenhum benefício é obtido quando é realizada uma mudança para uma dieta rica em carboidratos após um longo período de adaptação a uma dieta hiperlipídica quando comparado com o efeito de uma dieta rica em carboidratos adotada por todo um período<sup>28,38,45,67</sup>.

## ► Referências bibliográficas

1. Brody T. Nutritional biochemistry. 2. ed. San Diego: Academic Press; 1999 (1006 p.).
2. Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica básica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1990 (232 p.).
3. Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS. Ciências nutricionais. 1. ed. São Paulo: Sarvier; 1998 (403 p.).
4. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of biochemistry. 3. ed. New York: Worth Publishers; 2000 (1152 p.).
5. Krssak M, Peterson KF, Bergeron R et al. Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: a <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(2):748-54.
6. Campbell MK. Bioquímica. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2000 (752 p.).
7. Murray RK, Granner DK, Mayes PA et al. Harper: bioquímica. 6. ed. São Paulo: Atheneu; 1990 (705 p.).
8. Champe PC, Harvey RA. Bioquímica ilustrada. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1996 (446 p.).
9. Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 5. ed. New York: Wiley-Liss; 2002 (1216 p.).
10. Maughan R, Gleeson M, Greenhaff PL. Bioquímica do exercício e do treinamento. São Paulo: Manole; 2000 (240 p.).
11. Johnson LR. Digestion and absorption. In: Johnson LR. Gastrointestinal physiology. 6. ed. St. Louis: A Harcourt Health Sciences Company; 2001. Cap. 11, p. 119-41.
12. Sanioto DL. Sistema digestivo: digestão. In: Aires MM. Fisiologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999 (p. 681-8).
13. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002 (973 p.).
14. Sanioto SML. Absorção intestinal. In: Aires MM. Fisiologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999 (p. 689-738).

- Foss ML, Keteyian SJ. Bases fisiológicas do exercício e do esporte. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara
15. Koogan; 2000 (578 p.).
  16. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance. 4. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996 (850 p.).
  17. Riegel RE. Bioquímica do músculo e do exercício. 1. ed. São Leopoldo: Editora Unisinos; 1999 (126 p.).
  18. Brooks GA. Lipid metabolism. In: Brooks GA. Exercise physiology: human bioenergetics and its applications. 3. ed. California: Mayfield Publishing Company; 2000. Cap. 7, p. 115-43.
  19. Hagreaves M. Exercise metabolism. Champaign: Human Kinetics; 1995 (263 p.).
  20. Frayn KN. Regulation of fatty acid delivery *in vivo*. Advances in Experimental Medicine Biology. 1998;441:171-9.
  21. Brouns FV, Ger J. Utilization of lipids during exercise in human subjects: metabolic and dietary constraints. British Journal of Nutrition. 1998;79(2):117-28.
  22. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. American Journal of Clinical Nutrition. August, 2000;72(2):558S-563S.
  23. Horton TJ, Pagliassotti MJ, Hobbs K et al. Fuel metabolism in men and women during and after long-duration exercise. Journal of Applied Physiology. 1998;85(5):1823-32.
  24. Pendergast DR. The role of dietary fat on performance, metabolism, and health. American Journal of Sports Medicine. 1996;24(6):S53-S60.
  25. Ranallo RF, Rhodes EC. Lipid metabolism during exercise. Sports Medicine. 1998;26(1):29-42.
  26. Romijn JA. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. American Journal of Physiology. 1993;265:E380-E391.
  27. Wolfe RR. Fat metabolism in exercise. Advances in Experimental Medicine & Biology. 1998;441:147-56.
  28. Kiens B. Training and fatty acid metabolism. Advances in Experimental Medicine & Biology. 1998;441:229-38.
  29. Winder WW. Intramuscular mechanisms regulating fatty acid oxidation during exercise. Advances in Experimental Medicine & Biology. 1998;441:239-48.
  30. Horowitz JF. Regulation of lipid mobilization and oxidation during exercise in obesity. Exercise and Sport Sciences Reviews. 2001;29(1):42-6.
  31. Lima FB et al. Lipólise. In: Curi R. Entendendo as gorduras. Os ácidos graxos. 1. ed. São Paulo: Editora Manole; 2002 (p. 173-85).
  32. Newsholme E, Leech A, Duester G. Keep on running: the science of training and performance. Baffins Lane: John Wiley & Sons Ltd; 1993 (443 p.).
  33. Brechtel K et al. Utilization of intramyocellular lipids (IMCLs) during exercise as assessed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). Hormone and Metabolic Research. 2001;33(2):63-6.
  34. Hurley BF et al. Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. Journal of Applied Physiology. 1986;60:562-7.
  35. Kiens B, Richter EA. Utilization of skeletal muscle triacylglycerol during postexercise recovery in humans. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. 1998;275(2):E332-E337.
  36. Tate CA, Holtz RW. Gender and fat metabolism during exercise: a review. Canadian Journal of Applied Physiology. 1998;23(6):50-58.
  37. Carey GB. Mechanisms regulating adipocyte lipolysis. Advances in Experimental Medicine Biology. 1998;441:157-70.
  38. Hawley JA, Jeukendrup AE, Brouns F. Fat metabolism during exercise. In: Maughan RJ. Nutrition in sport. Oxford: Blackwell Science; 2000. Cap. 13, p. 184-91.

- Wagenmakers AJM et al. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. *American Journal of Physiology*. 1991;260:E883-E890.
40. Seelaender MCL, Belmonte MA. Lipídios. In: Lancha Jr. AH. *Nutrição e metabolismo aplicados à atividade motora*. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2002 (p. 71-93).
41. Langfort J et al. Hormone-sensitive lipase (HSL) expression and regulation in skeletal muscle. *Advances in Experimental Medicine Biology*. 1998;441:219-28.
42. Clifford GM et al. Dephosphorylation of perilipin by protein phosphatases present in rat adipocytes. *FEBS Letters*. 1998;435:125-9.
43. Mottagui-Tabar S et al. Evidence for an important role of perilipin in the regulation of human adipocyte lipolysis. *Diabetologia*. 2003;46:789-97.
44. Sztalryd C et al. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *The Journal of Cell Biology*. 2003;161(6):1093-103.
45. Kiens B. Effect of endurance training on fatty acid metabolism: local adaptations. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1997;29(5):640-5.
46. Vusse GJ van der et al. Transport of long-chain fatty acids across the muscular endothelium. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:181-91.
47. Bonen A, Dyck DJ, Luiken JJFP. Skeletal muscle fatty acid transport and transporters. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:193-205.
48. Bonen A, Miskovic D, Kiens B. Fatty acid transporters (FABPpm, FAT, FATP) in human muscle. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1999;24(6):515-23.
49. Turcotte L et al. Training-induced elevation in FABPpm is associated with increased palmitate use in contracting muscle. *Journal of Applied Physiology*. 1999;87(1):285-93.
50. Clavel S et al. Effect of endurance training and/or fish supplemented diet on cytoplasmatic fatty acid binding protein in rat skeletal muscles and heart. *European Journal of Applied Physiology*. 2002;87:193-201.
51. Glatz JFC, Breda EV, Vusse GJ. Intracellular transport of fatty acids in muscle. Role of cytoplasmatic fatty acid-binding protein. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:207-18.
52. Jensen MD. Fatty acid oxidation in human skeletal muscle. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;110(11):1607-9.
53. Ruderman NB et al. Malonyl-CoA as a metabolic switch and a regulator of insulin sensitivity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:263-70.
54. Sidossis LS et al. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(10):2244-50.
55. Starritt EC et al. Sensitivity of CPT I to malonyl-CoA in trained and untrained human skeletal muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2000;278:E462-E468.
56. Howlett RA et al. Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH at varying exercise power outputs. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1998;275:R418-R425.
57. Sidossis LS, Wolfe RR. Glucose and insulin-induced inhibition of fatty acid oxidation: the glucose-fatty acid cycle reversed. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 1996;270:E733-E738.
58. Spriet LL. Regulation of fat/carbohydrate interaction in human skeletal muscle during exercise. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:249-61.
59. Decombaz J et al. Effect of diet on the replenishment of intramyocellular lipids after exercise. *European Journal of Nutrition*. 2000;39(6):244-7.
60. Sacchetti M et al. Intramuscular fatty acid metabolism in contracting and noncontracting human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2002;540:387-95.

61. Watt MJ et al. Intramuscular triacylglycerol, glycogen and acetyl group metabolism during 4 h of moderate exercise in man. *The Journal of Physiology*. June 15, 2002;541(3):969-78.
62. Tunstall RJ et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2002;283:E66-E72.
63. Vessby B, Andersson A, Södin A. Training induced changes in the fatty acid composition of skeletal muscle lipids. Functional aspects. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:139-45.
64. Helge JW. Adaptation to a fat-rich diet: effects on endurance performance in humans. *Sports Medicine*. November, 2000;30(5):347-57.
65. Helge JW. Long-term fat diet adaptation effects on performance, training capacity, and fat utilization. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2002;34(9):1499-504.
66. Helge JW. Prolonged adaptation to fat-rich diet and training; effects on body fat stores and insulin resistance in man. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2002;26(8):1118-24.
67. Kiens B, Helge JW. Effect of high-fat diets on exercise performance. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1998;57(1):73-5.
68. Helge JW, Wulff B, Kiens B. Impact of a fat-rich diet on endurance in man: role of the dietary period. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998;30(3):456-61.
69. Helge JW, Richter EA, Kiens B. Interaction of training and diet on metabolism and endurance during exercise in man. *The Journal of Physiology*. 1996;492(1):293-306.
70. Helge JW et al. Fat utilization during exercise: adaptation to a fat-rich diet increases utilization of plasma fatty acids and very low density lipoprotein-triacylglycerol in humans. *The Journal of Physiology*. 2001;537(3):1009-20.
71. Helge JW, Kiens B. Muscle enzyme activity in humans: role of substrate availability and training. *The American Journal of Physiology*. May, 1997;272(5, pt. 2):1620-4.





## Vitaminas e Minerais

Débhora Medeiros, Valéria Paschoal e Barbara Rescalli Sanches



### ► Introdução

Atualmente, devido ao desenvolvimento científico na área de nutrição esportiva, vêm sendo descobertas, resgatadas e aplicadas condutas mais específicas que podem auxiliar e melhorar tanto a *performance* quanto a saúde dos praticantes de atividade física e atletas.

Nesse contexto, pode-se observar e avaliar a importância dos micronutrientes, como as vitaminas e os minerais, muitas vezes subestimados, na otimização da saúde e da *performance* de atletas e praticantes de atividade física.

Erroneamente, porém muito difundido, os micronutrientes são considerados secundários e, portanto, pouco explorados, sendo sempre substituídos pela atenção praticamente exclusiva aos macronutrientes, principalmente as proteínas, salvo sua devida importância e a essencialidade das proteínas no organismo e na prática de atividade física. Muitas vezes, a adequação da ingestão das vitaminas e dos minerais não é levada em consideração devido à sua classificação como micronutrientes, o que indica que o nutriente é necessário em pequenas quantidades para obter os benefícios à saúde. No entanto, a importância à saúde de manter a adequação de ingestão desses micronutrientes é similar à dos macronutrientes.

Sabe-se que o exercício físico aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), as

quais podem resultar em danos celulares, aumentando a peroxidação lipídica. Portanto, diversos estudos vêm sendo elaborados na tentativa de identificar o aumento de necessidades nutricionais de micronutrientes em atletas e praticantes de atividade física, utilizando-se muitas vezes suplementos nutricionais antioxidantes, compostos de vitaminas e minerais que apresentam essa característica<sup>1</sup>.

Com isso, o objetivo deste capítulo é alertar quanto à importância das vitaminas e dos minerais no exercício, que por meio de vias determinadas e inter-relacionadas proporcionam um correto funcionamento do organismo e conduzem a ele, sem os quais não seria possível manter a *performance* e um estado nutricional adequado.

## ► Minerais

### ■ Cálcio

O cálcio é um macromineral muito importante e presente em grande quantidade em diversos tecidos no organismo<sup>2</sup>.

Do total de cálcio no organismo, apenas 1% encontra-se nos fluidos extracelulares, enquanto os outros 99% estão depositados nos ossos e dentes. Essa pequena quantidade extracelular tem funções definidas relacionadas, tais como a transmissão neuromuscular e a coagulação sanguínea. Ainda, o cálcio encontra-se dentro das fibras musculares, e para iniciar o processo de contração muscular é necessária a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático<sup>2</sup>.

Em indivíduos esportistas, o baixo consumo de cálcio e/ou a deficiência de cálcio propriamente dita estão relacionados a distúrbios na contração muscular, que contribuem para o surgimento de câibras em casos de deficiência leve, já que o cálcio atua na contratilidade da actina e da miosina, ou ainda para o aparecimento de lesões e fraturas em casos de deficiência grave<sup>3</sup>.

Atualmente, observa-se que crianças e adolescentes esportistas e atletas apresentam densidade mineral óssea baixa e conseqüentemente maior risco de fraturas. Além disso, sabe-se que a ausência de uma alimentação equilibrada de acordo com suas necessidades pode comprometer o pico de formação óssea desde a infância<sup>2</sup>.

Diversos fatores alteram as necessidades de ingestão do cálcio, conforme demonstrado na Figura 13.1, que apresenta o mecanismo de homeostase do cálcio. Assim, a orientação nutricional com base nas recomendações de ingestão devem ser individualizadas.

É importante destacar a necessidade da manutenção do equilíbrio de cálcio positivo, o que favorece a sua deposição para o crescimento e a manutenção ósseos<sup>2</sup>.

Com o objetivo de verificar os efeitos do treinamento de alto impacto e do treinamento de resistência na excreção urinária de cálcio e sódio, dez homens fisicamente ativos participaram por 3 semanas de um estudo cruzado, selecionados aleatoriamente, em que foram dosadas as excreções destes nutrientes em um primeiro período de treinamento de impacto e de resistência; em seguida, foram mensurados os níveis de cálcio e sódio quando os indivíduos não praticavam qualquer tipo de atividade física. Os autores verificaram que durante a prática de atividade física moderada houve menor excreção urinária de cálcio e de sódio, comparando-se o período de treinamento com o período de restrição de atividade física, o que pode explicar parcialmente a melhora da mineralização óssea que ocorre com o exercício físico<sup>4</sup>.

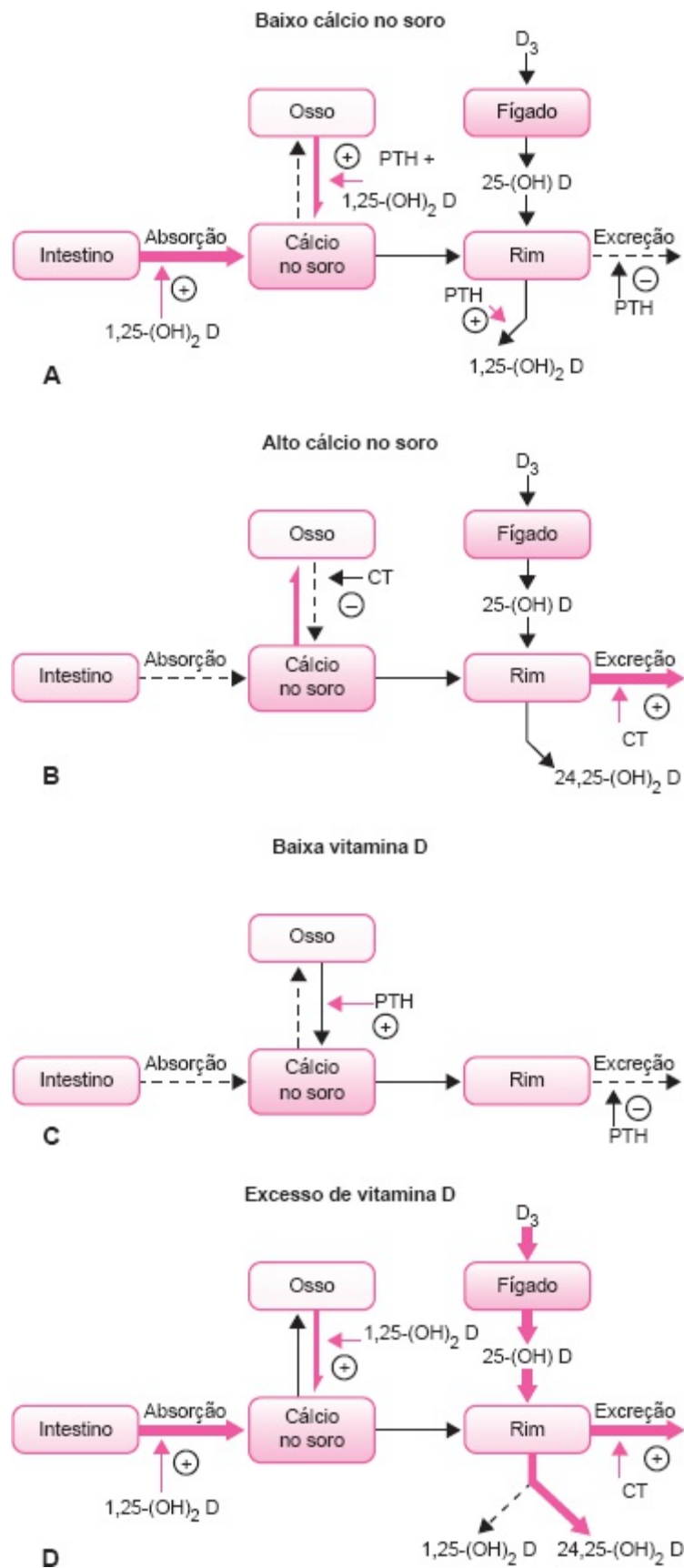
A adequação de cálcio dos esportistas é individual, pois é dependente de diversos fatores, tais como a exposição solar e os hábitos alimentares, que englobam fatores como o consumo de proteínas, cafeína, fósforo e sódio, entre outros. Mas é essencial a manutenção de níveis adequados de cálcio para garantir ao atleta o correto funcionamento da contração muscular e a proteção contra fraturas e baixa densidade mineral óssea.

## ■ Sódio

O sódio é um micronutriente vastamente consumido pela população brasileira como parte da alimentação, principalmente por atletas e esportistas de maneira geral, que frequentemente fazem uso de repositores hidreletrolíticos.

Por ser principalmente um regulador do volume plasmático, além de estar envolvido no equilíbrio acidobásico, o sódio tem importante papel na hidratação adequada<sup>5</sup>.

Nesse contexto de hidratação e equilíbrio hídrico, é importante avaliar possíveis quadros de hiponatremia, caracterizada pelo desequilíbrio homeostático causado pela queda nas concentrações plasmáticas de sódio (Quadro 13.1), que a princípio pode se manifestar por sintomas discretos, mas que podem se agravar conforme a intensidade da hiponatremia, podendo levar ao coma e ao óbito. Quando em decorrência do exercício, pode ocorrer durante ou até 24 h depois de uma atividade física prolongada<sup>6</sup>.



**Figura 13.1 A a D.** Homeostase do cálcio e da vitamina D. CT = calcitonina; PTH = paratormônio. Adaptada de Chaney<sup>3</sup>.

QUADRO 13.1	Valores séricos normais de sódio.
Sódio	

**Adaptado de Hew-Butler et al.<sup>7</sup>.**

Devido à hiponatremia ser caracterizada pela avaliação dos níveis de água e sódio, é possível então caracterizá-la como um desequilíbrio resultante tanto da redução dos níveis de sódio quanto da retenção anormal de água<sup>7</sup>. Pesquisadores descrevem mais de 60 causas possivelmente relacionadas ao desenvolvimento desse quadro, e a ingestão excessiva de fluidos, a prática de exercício físico extenuante, a sudorese intensa e a ingestão inadequada de sódio durante o exercício são as principais causas associadas ao quadro de hiponatremia em atletas e praticantes de atividade física<sup>8</sup>. Pode, então, o excesso de líquido antes, durante e após o exercício aumentar o risco de hiponatremia<sup>7</sup>.

A hiponatremia associada ao exercício (HAE) é definida como a condição em que as concentrações plasmáticas ou séricas de sódio caem para valores abaixo de 135 mmol/L<sup>9</sup>.

De acordo com o Consenso de HAE<sup>9</sup>, a excessiva perda de sódio não seria um fator causal primário na patogênese da HAE. Os dados publicados com relação à perda de sódio na HAE mostram que esta perda não é maior em indivíduos que desenvolvem HAE comparada às perdas dos indivíduos que não a desenvolvem.

Algumas teorias sugerem que a manutenção dos níveis séricos de sódio durante o exercício está associada a mecanismos regulatórios da homeostase do sódio. Essa regulação homeostática resultaria da liberação de sódio osmoticamente inativo das reservas corporais (como ossos, cartilagens e pele), em resposta à perda deste eletrólito na sudorese e na urina, e simultâneas alterações no peso corporal, durante o esforço. Outro possível mecanismo seria a contração do volume de líquido extracelular. Desse modo, tais respostas homeostáticas poderiam tamponar as perdas de sódio, até que estas fossem recuperadas, por meio da ingestão de sódio nos alimentos e nas bebidas. Os mecanismos de regulação assim propostos talvez possam explicar a ocorrência de atletas que terminaram eventos de longas distâncias hipernatrêmicos, independentemente das alterações de peso corporal durante a prova<sup>10,11</sup>.

Entretanto, no Consenso de HAE<sup>9</sup> foi concluído que ainda não existem evidências conclusivas que sustentem a hipótese de que a suplementação de sódio previna o desenvolvimento da HAE e que o consumo de líquidos hipotônicos contendo eletrólitos possa evitar o desenvolvimento de HAE em atletas hiper-hidratados. O Consenso ressaltou que a ingestão de bebidas que contenham eletrólitos em sua composição pode diminuir a gravidade dos sintomas de HAE; porém, esta medida não é eficaz na prevenção da ocorrência deste distúrbio na presença de hiper-hidratação.

Apesar de sua importância, o consumo de água, quando em excesso, pode trazer consequências negativas e, portanto, o sódio deve ser incorporado à estratégia de hidratação, em uma proporção adequada que atenda às necessidades da prática do exercício físico e que, ao mesmo tempo, evite o risco de hiponatremia dentro do contexto explicado<sup>7</sup>.

Portanto, para se definir as estratégias nutricionais que contribuam para uma efetiva hidratação e reposição de eletrólitos, faz-se necessário considerar a época de competição, o ambiente, o estado inicial de hidratação do atleta, entre outros fatores.

## ■ **Magnésio**

Acredita-se que o magnésio é necessário em todas as atividades que necessitem do metabolismo glicolítico; portanto, uma baixa ingestão dietética de magnésio pode reduzir a eficiência muscular durante o exercício submáximo<sup>12</sup>.

Esse mineral é necessário também para o funcionamento das bombas cálcio/magnésio e sódio/potássio, e os níveis inadequados de magnésio podem promover irregularidades na contração muscular, tensão, dores generalizadas, câibras e fadiga intensa<sup>13-15</sup>.

Por estar relacionado ao metabolismo do potássio, no que diz respeito principalmente à bomba sódio/potássio (por atuar como cofator da enzima sódio/potássio ATPase), as alterações nas concentrações de magnésio interferem nos níveis de potássio e, então, há o aparecimento de sintomas relacionados com a deficiência deste último mineral. Além disso, ocorre consequentemente aumento dos níveis de sódio e cálcio, o que pode prejudicar ainda mais esse quadro. Tanto um influencia o outro que para a regularização de um estado de hipocalemia é necessária a suplementação associada de potássio e magnésio<sup>16</sup>.

Além dessas funções, o magnésio também é fundamental para a hidratação celular, pois torna a membrana permeável à água e aos fluidos eletrolíticos. O aumento da diurese após pequeno aumento de ingestão hídrica pode indicar que o magnésio não está exercendo suas funções no metabolismo celular adequadamente<sup>17</sup>.

Assim, a manutenção de níveis adequados de magnésio é essencial para a saúde e o desempenho do atleta. Quantidades insuficientes de magnésio, tanto pela baixa ingestão quanto pelo aumento da excreção, podem comprometer suas funções no exercício<sup>2</sup>, ao mesmo tempo que a suplementação de magnésio pode não ser necessária quando o *status* de magnésio no corpo se encontra adequado<sup>12</sup>.

## ■ Potássio

O potássio encontra-se principalmente distribuído no meio intracelular, sendo considerado o principal cátion deste meio. O potássio plasmático é importante para a manutenção da pressão arterial e o controle dos impulsos nervosos, das contrações musculares<sup>5</sup> e do tônus vascular<sup>18</sup>. Além disso, o potássio promove o controle da resposta eletrolítica e da ventilação em exercícios de alta intensidade<sup>19</sup>.

A deficiência de potássio em praticantes de atividade física está associada a sintomas como fraqueza muscular, câibras e fadiga<sup>18</sup>.

A regulação do equilíbrio acidobásico também se deve, em sua maior parte, ao potássio, que possibilita a adequação do pH e de fluidos corporais, e este é regulado por hormônios do córtex adrenal e da glândula pituitária anterior<sup>20</sup>. Essa ação é muito importante, uma vez que a acidificação de meio sanguíneo é extremamente prejudicial à saúde.

No exercício, a excitação do músculo esquelético causa um influxo rápido de  $\text{Na}^+$ , seguido por um efluxo equivalente de  $\text{K}^+$ , realizado pela enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Como esse processo ocorre em grande quantidade e de maneira repentina, o transporte para as bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  torna-se um desafio importante durante o estímulo contínuo de músculos isolados, há uma correlação altamente significativa entre o aumento do  $\text{K}^+$  extracelular e o índice de declínio de força. Felizmente, a excitação aumenta a ação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  em poucos segundos, tornando-se um fator limitante para a força de contração e resistência. Por essas razões, a regulação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  é crucial para a manutenção do potássio plasmático (potencial de membrana) e irritabilidade no músculo



esquelético<sup>21</sup>.

A enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase e a acetilcolinesterase também estão envolvidas na condição de estresse induzida pelo exercício físico, contribuindo para a diminuição do *status* de antioxidante, devido à formação de radicais livres e ao aumento da serotonina em atletas<sup>22</sup>.

Como pode ser observado na Figura 13.2, a excitabilidade da membrana é um passo crítico de regulação da contração do músculo esquelético e é modulado por concentrações iônicas locais (condutâncias, atividades de transportador de íon, temperatura e fatores humorais). Intensas contrações podem fadigar o efluxo celular de  $\text{K}^+$  e de  $\text{Na}^+$  e o influxo de  $\text{Cl}^-$ , causando perturbações pronunciadas no meio extracelular (intersticial) e de  $\text{K}^+$  intracelular e concentrações de  $\text{Na}^+$ <sup>23</sup>; por isso, faz-se essencial manter a adequação da ingestão desses minerais.

## ■ Zinco

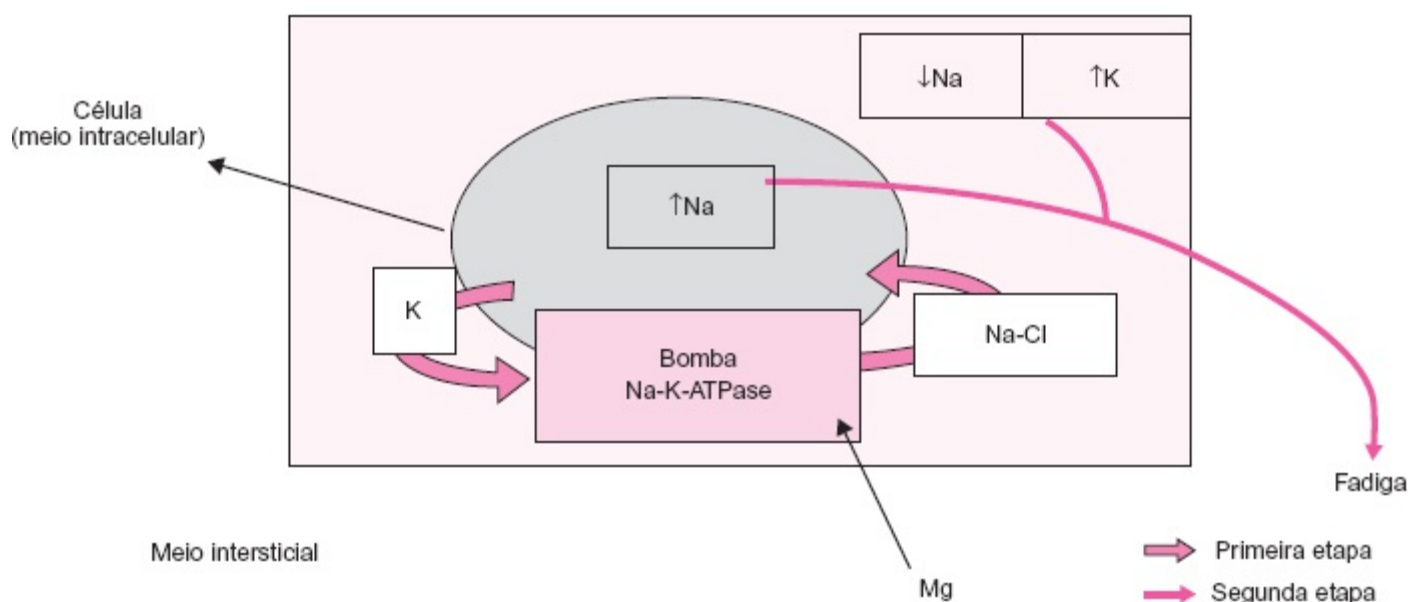
Reconhecido pela sua essencial participação na formação enzimática, o zinco atua indiretamente no crescimento e na reparação tecidual. Encontra-se armazenado principalmente nos ossos e músculos; quando na corrente sanguínea, encontra-se ligado com mais frequência aos eritrócitos e em quantidades menores às proteínas plasmáticas<sup>2</sup>.

A fadiga, sintoma que comumente afeta os atletas, está relacionada ao aumento da produção de lactato. Esse impacto pode ser reduzido quando os níveis de zinco, entre outros nutrientes antioxidantes, como o selênio e as vitaminas do complexo B, estão adequados. Diversos estudos indicam que, além do zinco apresentar importante efeito na redução dos níveis de lactato, a administração de 30 mg mostrou-se capaz de aumentar a força total, o pico de oxigênio e dióxido de carbono ou gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ) e, ainda, diminuir a proliferação de citocinas inflamatórias. Esses efeitos benéficos podem ser somados ainda aos seus efeitos diretos no sistema antioxidante de defesa, aumentando os níveis da enzima glutatona e diminuindo a produção do radical superóxido<sup>24</sup>.

Com base na função imunológica do zinco, a suplementação desse mineral parece ser interessante quando se trata de treinamentos intensos e prolongados, a fim de minimizar os efeitos imunodepressores decorrentes do exercício<sup>25</sup>.

Entretanto, doses excessivas de zinco devem ser avaliadas com cautela. De acordo com Peres e Koury<sup>26</sup>, a suplementação de zinco em dosagens superiores a 40 mg/dia, por longos períodos, pode provocar alterações no sistema imune do atleta, comprometendo não só a *performance* como o estado nutricional como um todo.

Vale destacar que a suplementação de zinco, bem como a sua adequação e interação com os outros nutrientes, deve ser monitorada, pois a superdosagem de zinco pode comprometer a absorção do cobre, que pode acarretar na redução da formação da ceruloplasmina, com consequente redução dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*), além de comprometer a formação da enzima superóxido dismutase (SOD) e comprometer também o metabolismo do ferro<sup>25</sup>.



**Figura 13.2** Minerais e fadiga muscular. Adaptada de McKenna *et al.*<sup>23</sup>.

A fim de avaliar o efeito da utilização de zinco isolado em adolescentes jogadoras de futebol, dois grupos foram distribuídos; um grupo recebeu 21 mg de zinco/dia e o outro grupo recebeu placebo durante 12 semanas. Os pesquisadores verificaram que a suplementação melhorou a capacidade antioxidante, porém, reduziu as concentrações de ferro e cobre plasmático<sup>26</sup>. Isso mostra que o zinco desempenha papel importante na modulação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Mas sua suplementação, devido às interações com outros minerais, necessita de acompanhamento.

■ **Cobre**

O cobre é capaz de inibir a reação de Fenton e captar espécies reativas de oxigênio no plasma, como os íons superóxido. Por também fazer parte da estrutura da SOD, em associação com o zinco, níveis adequados de cobre são essenciais para a ação antioxidante desta enzima<sup>27</sup>, que é capaz de remover os ânions superóxidos do citosol<sup>2</sup>.

Um estudo avaliou as alterações nas concentrações de zinco e cobre no exercício físico e relacionou esses nutrientes com a leptina em nove atletas judocas, 24 h após um treino intenso, sendo novamente avaliadas após 5 dias de descanso. As concentrações plasmáticas de zinco e leptina aumentaram durante o período de descanso, enquanto as concentrações de cobre não sofreram alterações durante o estudo. O cobre ainda foi relacionado positivamente às concentrações de leptina e à porcentagem de massa de gordura após o treinamento. Entretanto, a porcentagem de massa de gordura foi negativamente associada à relação plasmática de Zn/Cu durante o treinamento. Esses resultados apontam a possibilidade de o zinco ser um fator de mobilização de lipídios, enquanto o cobre seria um fator limitante no metabolismo energético<sup>28,29</sup>.

Vale destacar que o estudo de Jacob<sup>30</sup>, demonstrou que o alto consumo de vitamina C (maior que 605 mg/dia) pode reduzir os níveis de ceruloplasmina circulante. Essa informação é preocupante, considerando-se que os atletas, por serem suscetíveis à depressão do sistema imune devido à prática de exercício extenuante, podem fazer uso indiscriminado de suplementos de vitamina C e podem então comprometer a concentração plasmática de cobre, alterando sua função e a de nutrientes relacionados, como do zinco e ferro.

Ainda, a deficiência de cobre pode levar a um quadro de anemia. Isso ocorre porque o ferro, para ser transportado no plasma, precisa ser convertido de sua forma  $\text{Fe}^{2+}$  para a forma  $\text{Fe}^{3+}$  para então se ligar à transferrina e esta reação de conversão está associada à enzima ferroxidase, dependente de cobre<sup>3</sup>.

Apesar de não existirem estudos conclusivos sobre as alterações nos níveis de cobre durante e/ou após a atividade física, quantidades adequadas deste mineral são imprescindíveis para manter as ações antioxidante e anti-inflamatória no organismo, muito requisitadas devido à elevada produção de radicais livres decorrentes do exercício.

## ■ Ferro

Apesar de ser encontrado em pequena quantidade no organismo (cerca de 3 a 5 g), o ferro desempenha papel essencial à saúde. Sua principal função está relacionada ao transporte de oxigênio; portanto, pode ser encontrado em várias reações do metabolismo aeróbico, sempre ligado a uma proteína. A maior parte do ferro encontra-se ligada à hemoglobina, presente nos glóbulos vermelhos; uma menor quantidade é encontrada na mioglobina, presente nos músculos<sup>2</sup>.

No organismo, as concentrações de ferro armazenadas são baixas (cerca de 1.000 mg nos homens e 300 mg nas mulheres), sendo distribuídas entre os ossos, o fígado e o baço<sup>2</sup>.

A deficiência de ferro ocorre progressivamente e pode ser identificada de acordo com os sintomas. Os primeiros sinais de deficiência desse mineral ocorrem quando os níveis séricos de ferritina encontram-se abaixo de  $12 \mu\text{g}/\ell$ , o que indica depleção nas reservas de ferro. Essa depleção passa a comprometer a síntese de hemoglobina e, conseqüentemente, a eritropoese. Dessa forma, o fígado produz maior quantidade de transferrina, indicada para transportar o ferro de volta para os ossos, caracterizando o segundo estágio de deficiência de ferro, em que se observam níveis elevados de transferrina e níveis reduzidos de ferro saturável na transferrina. Após essa fase, desenvolve-se um quadro de anemia, em que se observam as células vermelhas de tamanho reduzido (microcítica) e com pouca quantidade de hemoglobina, que confere a coloração vermelha às células (hipocrômica)<sup>2</sup>.

Além da deficiência de ferro ocorrer possivelmente devido a alterações na ingestão ou

excreção desse mineral, o aumento do volume plasmático pode causar hemodiluição e levar a uma diminuição dos níveis de ferro<sup>2</sup>. Assim, alguns pesquisadores indicam que os baixos níveis de hemoglobina encontrados nos atletas podem ser caracterizados como uma anemia do esporte. Dessa forma, os atletas teriam uma necessidade de ferro aumentada em relação à população sedentária.

As estimativas indicam que um quinto dos atletas apresenta anemia e um terço, déficit de ferro, o que pode diminuir o desempenho físico<sup>31</sup>.

Foram avaliados os efeitos do exercício físico regular em 191 mulheres, sendo 70 atletas não profissionais e 121 sedentárias (controle). A atividade física regular não promoveu a incidência de anemia ou a deficiência de ferro; entretanto, o exercício reduziu o *status* de ferro e a saturação de transferrina, aumentando o receptor solúvel de transferrina<sup>31</sup>.

Desde a adolescência até a menopausa, as mulheres têm maior necessidade de ferro, devido às perdas que ocorrem durante a menstruação<sup>32</sup>.

Análises de estudos com suplementação de ferro associada ao exercício físico sugerem que a reposição dos estoques de ferro em homens e mulheres não anêmicos (níveis de hemoglobina superiores a 120 g/l e 130 g/l, respectivamente), porém com deficiência de ferro (níveis de ferritina sérica inferiores a 16 µg/l e de receptor de transferrina sérica superiores a 8 mg/l), melhora significativamente as adaptações ao exercício aeróbico. O mecanismo proposto para esse efeito é que a suplementação desse micronutriente é capaz de aumentar a eficiência energética durante o exercício submáximo<sup>31</sup>.

De acordo com Hinton e Sinclair<sup>33</sup>, a suplementação de ferro por 6 semanas é capaz de otimizar o *status* de ferro e a capacidade de *endurance* em homens e mulheres atletas saudáveis. Assim, sugere-se que uma recuperação marginal dos estoques de ferro em indivíduos que não apresentam deficiência de ferro pode manter e até otimizar a função aeróbica adequada. Porém, vale destacar que mais estudos são necessários para avaliar a resposta nas mudanças nas enzimas dependentes de ferro e das proteínas do músculo esquelético após suplementação de ferro em indivíduos deficientes em ferro, porém não anêmicos.

Segundo a pesquisa de Karlsson<sup>34</sup>, níveis de ferritina superiores a 80 ng/ml propiciam o aumento da formação dos radicais livres, principalmente devido à liberação de ferro pelos músculos que sofrem microlesões, as quais ocorrem durante a prática do exercício; ou seja, na presença de ferro, o peróxido de hidrogênio pode reagir com o superóxido e formar, por meio da reação de Fenton ou Haber Weiss, o radical hidroxila (OH<sup>-</sup>), com alta reatividade, sendo o principal responsável pelos danos nas membranas das células, principalmente nas proteínas musculares<sup>34</sup>. O mecanismo pelo qual o superóxido contribui para o estresse oxidativo pode ser explicado pela sua capacidade de liberar o ferro redox ativo das proteínas estocadas ou das proteínas que contém Fe/S. Esse ferro liberado pode repetidamente iniciar cadeias de peroxidação lipídica pelo ciclo do redox. O excesso de ferro tem sido visto como um potencializador dos efeitos de destruição celular pela superprodução de superóxido em condições de inflamação e isquemia/reperfusão, que normalmente são fenômenos envolvidos na prática da atividade física<sup>32</sup>.

Assim, conclui-se que a deficiência de ferro, mas sem a caracterização da anemia, é comumente encontrada em praticantes de atividade física, com preocupação maior no gênero feminino. Considerando os efeitos da sobrecarga de ferro no organismo, a suplementação de ferro deve ser feita com cautela, sendo essencial para atletas com anemia por deficiência de ferro.

Portanto, uma conduta nutricional adequada deve incorporar à alimentação diária uma variedade de alimentos, que irão garantir a ingestão adequada de ferro<sup>34–36</sup>.

## ■ Selênio

O selênio é um mineral que apresenta importante ação antioxidante, por atuar como cofator da enzima glutathione peroxidase<sup>37</sup>, a qual combate os radicais peróxidos de hidrogênio e reduz a peroxidação lipídica. Esse mineral também potencializa a ação da vitamina E, que também exerce importante atividade antioxidante no organismo<sup>37</sup>. Assim, o consumo desse nutriente torna-se muito interessante para os atletas, pois além de reduzir os prejuízos causados pelos radicais livres durante o exercício, o selênio auxilia na recuperação após o exercício; assim, níveis adequados de selênio podem possibilitar ao atleta que aumente a intensidade do treino<sup>2</sup>.

Sabendo-se da importância do selênio para a modulação da atividade antioxidante do eritrócito e para a diminuição dos marcadores de dano oxidativo em atletas, 118 atletas bem treinados foram acompanhados por recordatório alimentar e de atividade física por 7 dias. Os pesquisadores verificaram que 23% dos homens e 66% das mulheres apresentavam ingestão de selênio menor do que o estipulado pela *dietary recommendation intake* (DRI) e baixas concentrações séricas deste mineral, disponibilizando quantidade reduzida de selênio para promover a atividade máxima da enzima glutathione peroxidase (GPx) no eritrócito, promovendo, assim, um aumento das necessidades de ingestão diária de selênio em atletas, conforme o aumento do gasto energético<sup>38</sup>.

Estudo avaliou os níveis séricos de selênio e sua relação com os sistemas antioxidante e anti-inflamatório em 13 homens, antes e depois da realização de exercício de repetição excêntrico. Foi observado que os níveis de selênio foram inversamente associados com os níveis de creatinocinase (CK, *creatine kinase*) e desidrogenase láctica (DHL). Além disso, os autores verificaram que a deficiência de selênio, assim como *status* subótimo desse nutriente, pode agravar a função muscular subsequente às contrações musculares<sup>39</sup>.

Assim, recomenda-se para os atletas, de maneira geral, uma alimentação rica em antioxidantes, com alimentos que sejam fontes de selênio, além dos demais nutrientes. A suplementação de selênio deve ser realizada após profunda avaliação de sua necessidade, uma vez que doses excessivas (maiores que 200 µg/dia) podem promover efeitos tóxicos à saúde<sup>2</sup>.

## ■ Cromo

O papel do cromo no organismo está diretamente associado à insulina e sua relação no metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras<sup>2</sup>. O exercício promove o aumento da liberação de cromo para a corrente sanguínea sendo mobilizado dos seus estoques para os órgãos-alvo, com o objetivo de melhorar a utilização da glicose; porém, após ser mobilizado para a corrente sanguínea, o cromo não pode ser novamente estocado e, assim, é excretado<sup>40</sup>.

A suplementação de cromo pode ser uma estratégia interessante para atletas; porém, alguns cuidados devem ser tomados, avaliando-se sua interação com outros nutrientes – principalmente o zinco e o ferro – e também pelo fato de ter excreção lenta, o que pode promover seu acúmulo no organismo<sup>41</sup>. Essa última informação deve ser considerada quando a suplementação de cromo for realizada por longos períodos.

O cromo também é muito conhecido entre os praticantes de atividade física e atletas devido à



hipótese de aumentar a massa muscular e reduzir a massa de gordura<sup>42</sup>. Alguns estudos apontam que esse mineral é capaz de aumentar a massa muscular em atletas que praticam exercícios de resistência, pois facilita o transporte de aminoácidos para dentro do músculo<sup>43</sup>.

Alguns estudos têm verificado benefícios com a suplementação de cromo em atletas, pela redução dos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, *thiobarbituric acid reactive substances*), indicando um importante efeito do cromo evitando o estresse oxidativo por meio do aumento de seu *status* antioxidante. No entanto, é importante destacar que a suplementação, quando realizada de maneira inadequada, pode promover um efeito pró-oxidante do cromo<sup>44</sup>.

Além disso, é importante realizar a administração de cromo em associação com uma fonte de carboidratos, para evitar um possível quadro de hipoglicemia<sup>44</sup>.

Ainda, o cromo desperta interesse de pesquisas devido ao seu possível efeito em reduzir gordura – possivelmente pelo seu efeito na redução da resistência à insulina – e no aumento da massa muscular. Porém, ainda são necessários estudos que comprovem essas possíveis ações do cromo à saúde<sup>12</sup>.

## ■ Boro

O boro também auxilia na modulação do processo imunológico e inflamatório, reduzindo sintomas como inflamação, dor e edema<sup>45</sup>.

Outro estudo realizou a suplementação de boro em indivíduos que praticam musculação e foi observado que, apesar dos níveis séricos de boro terem se elevado, não houve aumento nos níveis de testosterona. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas no ganho de massa muscular ou força após a suplementação<sup>46</sup>.

## ■ Manganês

O manganês desempenha importante ação antioxidante no organismo, por fazer parte da enzima SOD, essencial para a neutralização de radicais livres no organismo, e consequente prevenção do estresse oxidativo<sup>47</sup>. O manganês atua também como cofator da enzima piruvato carboxilase, essencial para o metabolismo energético adequado<sup>5</sup>.

Apesar da necessidade de realizar mais estudos que avaliem a eficácia da utilização do manganês no exercício físico, concentrando-se principalmente na sua ação como cofator da enzima superóxido dismutase, é evidente que a manutenção de níveis adequados deste mineral se faz necessária, garantindo a ação efetiva desta enzima e protegendo o organismo do estresse oxidativo que pode ser causado pelo exercício físico.

## ■ Molibdênio

O molibdênio é um mineral constituinte de muitas enzimas, incluindo aldeído oxidase, xantina oxidase e sulfito oxidase, enzimas-chave para o funcionamento adequado do sistema de destoxificação do organismo<sup>5</sup>.

A destoxificação é um processo que objetiva remover os xenobióticos do organismo, garantindo o funcionamento adequado de todos os sistemas. Em relação aos atletas, a destoxificação dos xenobióticos deve ser avaliada com muito critério, pois muitos atletas fazem



uso de vários suplementos nutricionais a fim de potencializar sua *performance*, além de medicamentos, como os anti-inflamatórios, para reduzir a dor causada pela prática de exercício intenso. Dessa forma, o uso abusivo dessas substâncias pode causar uma sobrecarga no sistema de destoxificação, o que prejudica o equilíbrio do organismo de uma maneira geral. Assim, uma nutrição adequada é necessária tanto para evitar a sobrecarga quanto para otimizar o sistema de destoxificação do organismo, incluindo-se na alimentação fontes de molibdênio e utilizando-se a suplementação, quando for necessária.

## ► Vitaminas

### ■ Vitamina C

Sabe-se que o exercício físico acentua a produção de radicais livres e que a vitamina C é uma das principais fontes antioxidantes do organismo contra a peroxidação lipídica<sup>48</sup>.

Em estudo realizado por Nakhostin-Roohi *et al.*<sup>48</sup> foi avaliado o efeito da suplementação de vitamina C (1 g) sobre a peroxidação lipídica, quando administrada 2 h antes do exercício (corrida com duração de 30 min a 75% do consumo máximo de oxigênio [VO<sub>2</sub>máx]). Duas horas após a suplementação, os níveis séricos de vitamina C aumentaram e continuaram a aumentar durante a prática do exercício; além disso, houve redução significativa dos níveis de malondialdeído (MDA), enquanto no grupo placebo, os níveis de MDA continuaram a aumentar até 24 h pós-exercício. Assim, os pesquisadores concluíram que a suplementação com vitamina C é efetiva na redução da peroxidação lipídica induzida pelo exercício.

Outro estudo que utilizou a suplementação de vitamina C em atletas após a realização de prova de *duathlon* (corrida, ciclismo, corrida), verificou que houve redução do ascorbato plasmático e aumento da catalase eritrocitária no grupo suplementado, enquanto no grupo-controle foi observado aumento da atividade da enzima glutathione peroxidase. Assim, sugere-se que a vitamina C é efetiva para combater o estresse oxidativo e ainda importante para manter a integridade dos eritrócitos<sup>49</sup>.

Evidências indicam que a vitamina C também pode ter um efeito pró-oxidante, uma vez que induz a formação do radical ascorbila; no entanto, esta é uma ação fisiológica da vitamina C que pode ser neutralizada na presença da vitamina E. O radical ascorbila, formado a partir do ascorbato, é eliminado pela vitamina E para produzir o radical tocoferila, o qual, por sua vez, é reduzido pela conversão de glutathione em glutathione oxidada. Assim, a vitamina C em altas doses pode aumentar a concentração de radical ascorbila se a vitamina E não estiver presente em concentrações suficientes para sua neutralização, levando ao aumento da carga pró-oxidante<sup>50</sup>.

Estudo com homens sedentários saudáveis, que realizaram sessões de bicicleta por 45 min e receberam suplementação associada de vitaminas C e E e N-acetilcisteína por 3 dias não sofreram alteração nos níveis de citocinas pró-inflamatórias<sup>51</sup>.

Nakhostin-Roohi *et al.*<sup>48</sup> também mostraram em seu estudo que a suplementação aguda de vitamina C na fase pré-exercício reduz a peroxidação lipídica, porém, não observaram alteração na concentração de citocinas e marcadores pró-inflamatórios, o que indica que a suplementação de vitamina C não é eficaz na modulação da inflamação. Sugere-se que esses resultados tenham sido obtidos devido ao curto período de exercício (30 min) e, assim, o estímulo ao metabolismo pode ter sido discreto. Outra hipótese é que a dose administrada (1 g) não foi capaz de afetar a

concentração da interleucina-6 (IL-6) durante o exercício.

Dessa forma, as evidências científicas indicam que a suplementação de vitamina C no exercício físico ainda não está completamente esclarecida; porém, devido à sua capacidade antioxidante, imunomoduladora e na reparação de colágeno, pode estar relacionada à melhora da *performance* e da recuperação pós-exercício<sup>12</sup>.

Os atletas têm uma necessidade aumentada de vitamina C quando em comparação com a DRI (60 mg/dia), sendo sugerido para os homens valores de ingestão diária de 95 a 520 mg/dia e, para as mulheres, de 55 a 230 mg/dia<sup>12</sup>.

Além do risco da suplementação excessiva de vitamina C aumentar o estresse oxidativo<sup>51</sup>, altas doses dessa vitamina podem diminuir a biodisponibilidade de cobre, causar diarreia, promover a formação de cálculos renais em indivíduos predispostos e ainda interferir nos níveis laboratoriais de glicemia, ácido úrico, creatinina e sangue oculto nas fezes<sup>51,52</sup>. Pode também causar aumento da absorção de ferro e reduzir a biodisponibilidade da vitamina B<sub>12</sub> da dieta<sup>53</sup>.

Portanto, o consumo de vitamina C deve considerar não apenas as recomendações dietéticas, mas também interações nutricionais, estado de saúde, atividade física e suplementação utilizada pelo indivíduo.

## ■ Vitamina E

Por seu potencial antioxidante, o  $\alpha$ -tocoferol é eficaz em reduzir o estresse oxidativo pela neutralização de radicais peroxila<sup>54</sup>.

A absorção e o metabolismo da vitamina E estão associados à ingestão de gorduras, e as alterações na produção e secreção de bile, na função pancreática e no metabolismo dos quilomícrons podem comprometer a absorção e as funções da vitamina E<sup>12</sup>.

Em estudo realizado com 25 atletas homens e 23 atletas mulheres que realizaram corrida por 30 min a 80% do VO<sub>2</sub> máx, para avaliar o efeito de suplementação antioxidante de vitamina E (400 UI) + vitamina C (1 g), observou-se importante proteção contra o estresse oxidativo, mensurado pelos níveis de glutathiona reduzida e oxidada<sup>55</sup>. Outro estudo aleatório com atletas amadores utilizando-se a suplementação de vitaminas E, betacaroteno e vitamina C (doses de 500 mg/dia, 30 mg/dia e 1 g/dia, respectivamente) demonstrou menor produção de lactato em comparação ao grupo não suplementado<sup>56</sup>.

Jogadores profissionais de basquete receberam suplementação antioxidante, composta de 600 mg de  $\alpha$ -tocoferol, 1.000 mg de vitamina C e 32 mg de betacaroteno e foi verificado que a suplementação promoveu redução dos níveis plasmáticos de lipoperóxido e sua relação entre os níveis de antioxidantes totais<sup>57</sup>.

Ainda, a deficiência de vitamina E acentua a deficiência de zinco, promovendo redução da sua retenção. A deficiência desses dois nutrientes pode causar graves danos às membranas celulares devido ao aumento da peroxidação lipídica<sup>58</sup>.

Assim, apesar do possível efeito da vitamina E na neutralização de radicais livres, este ainda é um assunto controverso em relação à melhora dos marcadores de estresse oxidativo, pois as evidências em relação à suplementação isolada de vitamina E na melhora da *performance* de atletas devido ao seu potencial antioxidante ainda são controversas<sup>12</sup>.

## ■ Vitamina A e carotenoides

O papel da vitamina A no exercício físico ainda não está bem esclarecido na literatura<sup>12</sup>.

Evidências sugerem que a suplementação de carotenoides no exercício físico seja benéfica, uma vez que por serem antioxidantes, combatem o estresse oxidativo, por meio da avaliação realizada pelos níveis de TBARS<sup>59</sup>.

Estudo verificou que a administração de betacaroteno em homens realizada 2 h após o exercício físico mostrou progressiva diminuição da resposta hormonal, sendo esta redução proporcional ao aumento da dose administrada. A suplementação alcançou supressão total quando chegou à dose de 30 mg de betacaroteno<sup>60</sup>, promovendo a neutralização do radical oxigênio *singlet*<sup>61,62</sup>.

Evidências indicam um efeito sinérgico importante entre o betacaroteno e a vitamina E. Pesquisa com homens fisicamente ativos mostrou que a suplementação de betacaroteno (30 mg/dia) associada à de vitamina E (500 mg/dia) e de vitamina C (1 g/dia) promoveu um aumento da atividade das enzimas antioxidantes SOD e catalase<sup>63</sup>.

## ■ Vitamina D

Tem sido sugerido recentemente que a deficiência dessa vitamina no organismo pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, doenças crônicas não esqueléticas e, ainda, promover um estado pró-inflamatório. Assim, a manutenção de níveis adequados dessa vitamina, consequentemente, está associada à otimização da *performance*<sup>64</sup>.

Dentre os principais sintomas associados à deficiência de vitamina D, encontram-se fraqueza muscular, distúrbios no metabolismo ósseo e desequilíbrio imunológico<sup>65</sup>. A deficiência de vitamina D também pode levar a alterações que causam comprometimento da absorção de gorduras, o que pode ser prejudicial para a absorção das demais vitaminas lipossolúveis<sup>3</sup>.

Diante de sua importância para a saúde e a *performance*, a suplementação de vitamina D deve ser avaliada nos atletas que não têm adequada exposição ao sol. A ingestão total diária de vitamina D quando não há adequada exposição solar deve ser entre 600 e 1.000 UI<sup>64</sup>.

Assim, em um acompanhamento nutricional de um atleta, devem ser considerados diversos fatores, tais como a ingestão dietética, a exposição ao sol (lembrando que o filtro solar inibe a síntese de vitamina D), a cor da pele, histórico de fraturas e/ou lesões, avaliação da concentração sérica atual de 25-(OH) D e uso de suplementos de vitamina D<sup>64</sup>.

## ■ Vitamina K

A principal função da vitamina K no organismo está envolvida no processo de coagulação sanguínea. Além disso, essa vitamina também é importante em outros mecanismos e locais de ação, tais como a síntese de proteínas plasmáticas, para os ossos e os rins<sup>5</sup>. O papel dessa vitamina nos ossos pode ser maior do que se considera normalmente.

Atletas de elite que realizam exercício intenso podem desenvolver hipoposterismo e amenorreia, com consequente menor pico de massa óssea e perda de massa óssea acelerada. Estudo de Craciun *et al.*<sup>66</sup> avaliou oito atletas, dos quais quatro apresentavam amenorreia e quatro faziam uso de anticoncepcional. As atletas receberam 10 mg de vitamina K por dia. Nas atletas que apresentavam amenorreia, a suplementação de vitamina K induziu o aumento de 15 a 20% nos marcadores de formação óssea, indicando uma melhora do equilíbrio entre formação e resorção óssea, aspecto fundamental para praticantes de atividade física.

Vale destacar que parte dessa vitamina é sintetizada pelas bactérias do intestino. Assim, é importante verificar a qualidade da microbiota intestinal, uma vez que fatores como estresse, processos alérgicos e uso de antibióticos podem comprometer a saúde intestinal e, consequentemente, a adequação dessa vitamina no organismo, tanto de indivíduos saudáveis quanto de atletas.

## ■ Tiamina

A tiamina é uma vitamina hidrossolúvel que participa do metabolismo energético, da reação de descarboxilação dos aminoácidos de cadeia ramificada e ainda atua como coenzima para a formação de acetilcoenzima A (acetil-CoA) e succinil-CoA<sup>12</sup>. Está presente também nas reações catalisadas pelas enzimas piruvato desidrogenase e  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase, na forma de tiamina pirofosfato (TPP). A TPP atua nas reações de transcetolase na via das pentoses, possibilitando a formação de ribose e de fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)<sup>3</sup>.

A quantidade de tiamina ingerida depende do consumo calórico total e, portanto, indivíduos fisicamente ativos e que apresentam grande consumo calórico, principalmente de carboidratos<sup>3</sup>, devem aumentar a ingestão dessa vitamina<sup>12</sup>.

A restrição de tiamina por um curto período de tempo pode não afetar bruscamente a *performance*; porém, evidências indicam que a deficiência marginal ou mesmo a ingestão insuficiente<sup>12</sup> pode trazer como consequências sintomas de cansaço, fraqueza e fadiga muscular e dor nas panturrilhas<sup>65</sup>, devido ao acúmulo de piruvato e aumento de lactato circulante<sup>12</sup>.

A maior preocupação quanto a essa vitamina é para atletas que se utilizam de dietas com restrições calóricas devido à adequação de peso pela modalidade esportiva, ou ainda que utilizam dietas com baixo teor nutritivo<sup>12</sup>.

A tiamina é uma importante vitamina a ser avaliada em atletas por atuar diretamente na produção de energia. Considerando que a quantidade de tiamina a ser ingerida está associada à quantidade calórica total e principalmente ao consumo de carboidratos, os atletas apresentam provavelmente necessidades maiores dessa vitamina em comparação aos indivíduos sedentários. Assim, sua adequação faz-se fundamental para evitar o aparecimento de sintomas prejudiciais à *performance* associados à sua deficiência.

## ■ Riboflavina

Devido a sua importância, as necessidades de riboflavina em praticantes de atividade física podem se encontrar aumentadas<sup>67</sup>. Em estudo realizado com 113 atletas entre 12 e 14 anos de idade, demonstrou-se a presença de deficiência marginal de riboflavina, predominantemente subclínica, causando impacto negativo na *performance* da atividade aeróbica. Essas alterações podem possivelmente ser corrigidas com a suplementação desse nutriente<sup>67</sup>. Desse modo, as evidências indicam que a deficiência de vitamina B<sub>2</sub> pode não comprometer a *performance* diretamente, mas pode trazer alterações estruturais prejudiciais aos atletas e praticantes de atividade física<sup>12</sup>.

## ■ Niacina

A niacina (vitamina B<sub>3</sub>) apresenta importante função enzimática, sendo necessária para a fosforilação da enzima glutathione peroxidase, atuando como um antioxidante indireto<sup>68</sup>. Ainda, a niacina faz parte das coenzimas dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) e fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NADP, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)<sup>5</sup>.

A niacina pode ser sintetizada no organismo a partir do aminoácido triptofano; porém, para a produção de 1 mg de niacina são utilizados 60 mg de triptofano. Além disso, outros fatores também estão envolvidos em sua produção a partir desse aminoácido, como a disponibilidade de tiamina, piridoxina, riboflavina<sup>3</sup>, ferro e cobre<sup>69</sup>. Ainda, vale destacar que o triptofano exerce outras ações importantes no organismo, tais como a produção de energia e a síntese proteica, o que indica que sua ingestão deve estar aumentada para garantir a produção da niacina<sup>3</sup>.

É importante destacar que, mesmo que a niacina possa ser produzida a partir desse aminoácido, a ingestão de fontes desta vitamina faz-se essencial, isto porque, além dos fatores que envolvem a conversão adequada de triptofano a niacina, o excesso de aminoácidos neutros pode prejudicar a eficiência do triptofano, pois ambos competem pela mesma passagem na barreira hematoencefálica<sup>69</sup>, visto que o uso de suplementos contendo aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) é muito comum no meio esportivo. Portanto, a ingestão adequada de niacina deve ser garantida, independentemente da importante função que o aminoácido triptofano exerce em sua produção.

## ■ Piridoxina

Por estar principalmente associada ao metabolismo dos aminoácidos, as necessidades de vitamina B<sub>6</sub> estão relacionadas com a quantidade ingerida de proteínas<sup>5</sup>. Sua ingestão parece estar relacionada com os níveis de glutathione, pois é requerida como coenzima para formação dos precursores de glutathione, um antioxidante fundamental para a redução do estresse oxidativo<sup>70</sup>.

Durante o exercício, essa vitamina é importante para gliconeogênese e glicogenólise, pois atua como cofator para a fosforilação do glicogênio<sup>5</sup>. Atletas dos sexos masculino e feminino normalmente apresentam concentrações adequadas dessa vitamina, com exceção daqueles que consomem dietas hipocalóricas ou não nutritivas<sup>71</sup>.

Assim, níveis adequados de vitamina B<sub>6</sub> são importantes para se manter o adequado metabolismo dos nutrientes durante o exercício, bem como para a fosforilação do glicogênio. As necessidades de piridoxina em atletas devem estar relacionadas à quantidade ingerida de proteínas, principalmente com o uso de suplementos proteicos.

## ■ Vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico

Essas duas vitaminas trabalham em conjunto no organismo em muitas reações, e algumas funções da vitamina B<sub>12</sub> podem ser desempenhadas pelo ácido fólico, quando presente em grandes quantidades no organismo<sup>5</sup>.

Em relação ao exercício físico, a vitamina B<sub>12</sub> é essencial para a manutenção da eritropoese, assim como o ácido fólico<sup>12</sup>, mantendo o funcionamento de troca e transporte de oxigênio, fundamental para um bom rendimento físico.

A conversão adequada da homocisteína em metionina por essas vitaminas é essencial, visto que o aumento da homocisteína no organismo pode causar maior produção de radicais livres, o



que pode trazer alterações no metabolismo do óxido nítrico<sup>71</sup>.

Os atletas que apresentam maior risco de desenvolvimento da deficiência de vitamina B<sub>12</sub> são aqueles que fazem uso de dietas restritivas ou são vegetarianos a longo prazo<sup>72</sup>.

É importante destacar que alterações na produção do fator intrínseco ou do ácido clorídrico podem comprometer a absorção da vitamina B<sub>12</sub><sup>3</sup>. Em relação ao ácido fólico, o seu processo de absorção está associado a níveis adequados de vitamina C e de ferro<sup>5</sup>.

## ■ Biotina e ácido pantotênico

O ácido pantotênico está associado à coenzima A (CoA)<sup>3</sup>, que é capaz de aumentar os níveis de glutatona, sendo, portanto, necessário como agente antioxidante, contribuindo assim com a redução do estresse oxidativo. Em estudo com utilização de células incubadas, observou-se aumento da coenzima A e consequentemente de glutatona livre quando foi utilizado ácido pantotênico ou pantotenol no experimento<sup>73</sup>.

Em estudo que realizou suplementação de biotina em indivíduos saudáveis, foi observado que após a administração de biotina (3,1 Mm/dia) ocorreu diminuição da síntese de citocinas IL-1β e IL-2, além de diminuição da proliferação de células mononucleares<sup>74</sup>, indicando uma importante ação anti-inflamatória da biotina.

Os sintomas de deficiência do ácido pantotênico assemelham-se aos de deficiência das vitaminas do complexo B de maneira geral<sup>3</sup>. Alguns sintomas como fadiga, mal-estar e dores musculares<sup>74</sup> podem afetar mais diretamente os atletas, trazendo consequências negativas para seu desempenho.

Devido à importância dessas duas vitaminas no metabolismo energético adequado – mais especificamente, a biotina no sistema imune e o ácido pantotênico no controle indireto de radicais livres –, elas devem ser ingeridas de maneira adequada, de acordo com as necessidades de cada atleta.

## ■ Colina e inositol

Durante a atividade física, ocorre redução da colina plasmática, o que pode reduzir a liberação de acetilcolina, que consequentemente poderia prejudicar a *performance* do atleta. Assim, a manutenção de níveis adequados de colina durante o exercício, através da correta ingestão, poderia contribuir positivamente para a *performance* do atleta, evitando a fadiga<sup>75</sup>.

Sabendo-se disso, foi avaliada a suplementação de 2 g de colina no período pré-exercício, sendo eficiente na prevenção da redução dos seus níveis em 25 a 40%. A suplementação ainda promoveu aumento dos níveis séricos de colina até 2 h depois da atividade física<sup>76</sup>, podendo ser uma estratégia interessante para garantir os níveis adequados dessa vitamina durante o exercício físico.

O inositol, também chamado de IP<sub>6</sub>, exerce função antioxidante, contribuindo para evitar a formação de ERO<sup>77</sup>. Ainda, evidências indicam que o inositol também pode neutralizar cátions bivalentes do cobre e do ferro, evitando lesões<sup>78</sup>.

## ► Coenzima Q10

Em relação aos efeitos da coenzima Q10 no exercício, os resultados ainda são controversos e





exercício.

Em relação aos suplementos nutricionais (vitaminas e minerais), é de extrema importância promover educação nutricional à população em relação ao seu uso, uma vez que estes nutrientes fazem parte de uma extensa cadeia de reações e seu uso inadequado pode alterar a fisiologia destas vias, podendo trazer consequências negativas, prejudicar a *performance* e a saúde desses indivíduos. Nem todos os nutrientes são excretados de maneira eficiente quando em excesso, podendo então ser armazenados no organismo e em quantidade tóxica. De qualquer forma, ênfase deve ser dada à importância da alimentação adequada, que reflete diretamente na qualidade dos nutrientes que serão disponibilizados ao organismo para a realização de suas funções, sendo que a necessidade de complementação destes nutrientes via suplementação oral deve sempre ser supervisionada por um nutricionista capacitado.

No que se refere às controvérsias apresentadas nas pesquisas, vale posicionar-se quanto aos fatores envolvidos na condução de uma pesquisa para que sejam possíveis resultados cientificamente relevantes. Apenas na seleção das amostras pode existir grande diversidade, por exemplo, quanto ao grau de prática de atividade física, à intensidade do exercício, à modalidade, ao tempo de treino, à idade, ao sexo, à dieta, ao estilo de vida, além de período de treinamento, grau de estresse, período de sono, fatores emocionais, fatores genéticos, grau de conhecimento em relação à ciência da saúde, possíveis alterações no organismo ou até a presença de doenças, ou seja, fatores que constituem o indivíduo e determinam sua qualidade de vida.

Analizando ainda fatores que envolvem a eficácia das vitaminas e minerais estudados, tais como a proporção entre os nutrientes, o mecanismo compensatório de defesa do organismo, a suplementação isolada ou conjunta, entre outros, determinam a absorção, o transporte, o armazenamento, a utilização e a excreção de micronutrientes, o que torna o estabelecimento de consensos sobre as necessidades diárias e a suplementação cada vez mais difícil.

Todos esses fatores evidenciam que a individualidade bioquímica deve sempre ser considerada na avaliação nutricional dos indivíduos, pois as evidências encontradas em estudos científicos foram realizadas em grupos heterogêneos, o que permite a sua análise sob diferentes óticas.

Desse modo, constata-se a necessidade de constantes avaliações, pesquisas e estudos que evidenciem essas discussões, trazendo comprovações científicas que permitam a sua utilização na prática. Ainda, é importante sempre levar em consideração a fisiologia humana, bem como a bioquímica de vitaminas e minerais, que já estão bem descritos na literatura, mostrando a necessidade de tais elementos nas vias metabólicas e reações químicas que, de maneira complexa, permitem o equilíbrio do organismo, mantendo-o saudável. Assim, caso sejam aumentadas as necessidades desse organismo, até então equilibrado, resultado, por exemplo, da prática de atividade física seja com ou sem fins competitivos, as necessidades de vitaminas e minerais também serão aumentadas, a fim de se respeitar sempre a proporção entre os nutrientes que por sua vez asseguram ao organismo novamente seu equilíbrio.

Portanto, é importante sempre considerar que o organismo vive em um processo dinâmico e contínuo, com interação e complementação de nutrientes de maneira constante. Ou seja, há cascatas de reações bioquímicas que dependem de uma série de nutrientes para que as funções celulares ocorram de maneira adequada; assim, se há falta ou excesso de alguma substância ou nutriente específico, o processo de uma maneira geral poderá ser prejudicado.

Vemos que novos estudos devem ser conduzidos, avaliando os efeitos da suplementação

combinada de nutrientes e não mais de maneira isolada, pois a ótica destes estudos deve englobar o conhecimento de interação entre nutrientes e de reações bioquímicas dentro de um organismo dinâmico e individualizado.

## ► Referências bibliográficas

1. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000;72:637S-46S.
2. Haymes EM, Clarkson PM. Minerals and trace minerals. In: Berning JR, Steen SN. *Nutrition for sport and exercise.* 2. ed. Maryland: An Aspen Publication; 1998. Cap 5, p. 77-107.
3. Chaney SG. Princípios de nutrição II: Micronutrientes. In: Devlin TM. *Manual de bioquímica com correlações clínicas.* São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda; 2003. Cap. 27, p. 1009-35.
4. Messina M, Messina V. Calcium. In: Messina M, Messina V. *The dietitian's guide to vegetarian diets: issues and applications.* Washington: An Aspen Publication; 1996. Cap. 4, p. 97-123.
5. Nemoseck T, Kerm M. The effects of high-impact and resistance exercise on urinary calcium excretion. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2009;19:162-71.
6. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *New Engl J Med.* 2000;342:1581-9.
7. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med.* 2007;18:111-21.
8. Murray B, Eichner ER, Stofan J. Hiponatremia em atletas. *Sports Science Exchange.* 2003;37.
9. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC et al. Consensus statement of the 1st International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sport Med.* 2005;15:208-13.
10. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D et al. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102:18550-5.
11. Hew-Butler T, Sharwood K, Collins M et al. Sodium supplementation is not required to maintain serum sodium concentrations during an Ironman triathlon. *Br J Sports Med.* 2006;40:255-9.
12. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition.* 2004;20:632-44.
13. Benton D, Donohoe RT. The effects of nutrients on mood. *Public Heath Nutr.* 1999;2:403-9.
14. Larsson SC, Virtanen MJ, Mars M et al. Magnesium, calcium potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med.* 2008;168:459-65.
15. Gardi M, Nigro F, Ragazzi E. *In vitro* effect of amikacin in rat and human detrusor muscle contraction. *Urol Int.* 2008;81:94-100.
16. Hexum T, Samson FE, Himes RH et al. Kinetic studies of membrane (Na+K+Mg<sup>2+</sup>)-ATPase. *Biochim Biophys Acta.* 1970;212:322-31.
17. Paschoal V, Marques N, Brinberg P et al. Minerais: magnésio. In: Paschoal V. *Suplementação funcional magistral: dos nutrientes aos compostos bioativos.* 1. ed. São Paulo: VP Editora; 2008.
18. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA et al. Chromium supplementation and resistance training: effects of body composition, strength, and trace element status of men. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:954-65.
19. Jawaid A, Rehman T, Rohra DK. Regulation of human coronary vascular tone: further evidence must be sought before ruling out the direct role of ATP-sensitive potassium channels in regulation of coronary vasculature. *Circ Res.* 2006;98:682-9.
20. Zavorsky GS, Gow J, Murias JM. Potassium kinetics and its relationship with ventilation during repeated bouts of exercise in women. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99:173-81.

21. Weise WJ, Serrano FA, Fought J et al. Acute electrolyte and acid-base disorders in patients with ileostomies: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:494-500.
22. Clausen T. Role of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> pumps and transmembrane Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> distribution in muscle function. The FEPS lecture – Bratislava 2007. *Acta Physiol (Oxf).* 2008;192:339-49.
23. McKenna MJ, Bangsbo J, Renaud JM. Muscle K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and Cl disturbances and Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> pump inactivation: implications for fatigue. *J Appl Physiol.* 2008;104:288-95.
24. Parthimos T, Tsopanakis C, Angelogianni P et al. The effect of basketball training on the players' erythrocyte membrane acetylcholinesterase, (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase and Mg<sup>2+</sup>ATPase activities. *Int J Sports Med.* 2007;28:650-4.
25. Singh A, Failla ML, Deuster PA et al. Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *J Appl Physiol.* 1994;76:2298-303.
26. Peres PM, Koury JC. Zinco, imunidade, nutrição e exercício. *Rev Ceres.* 2006;1:9-18.
27. de Oliveira KJ, Donangelo CM, de Oliveira AV et al. Effect of zinc supplementation on the antioxidant, copper, and iron status of physically active adolescents. *Cell Biochem Funct.* 2009;27:162-6.
28. Juarez JC, Manuia M, Burnett ME et al. Superoxide dismutase 1 (SOD1) is essential for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated oxidation and inactivation of phosphatases in growth factor signaling. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105:7147-52.
29. Joury JC, de Oliveira, Lopes GC et al. Plasma zinc, copper, leptin, and body composition are associated in elite female judo athletes. *Biol Trace Elem Res.* 2007;115:23-30.
30. Jacob RA, Skala JH, Omaye ST et al. Effect of varying ascorbic acid intakes on copper absorption and ceruloplasmin levels of young men. *J Nutr.* 1987;117:2109-15.
31. Di Santolo M, Stel G, Banfi G et al. Anemia and iron status in young fertile non-professional female athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102:703-9.
32. Manore MM. Dietary recommendations and athletic menstrual dysfunction. *Sports Med.* 2002;32:887-901.
33. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2007;61:30-9.
34. Karlsson J. Antioxidants and exercise. Champaign: Human Kinetics; 1997 (p. 209).
35. McCord JM. Free radicals and inflammation protection of synovial fluid by SOD. *Science.* 1974;85:529-31.
36. Peralta J, Paschoal VCP. Deficiência de ferro no atleta. In: Braga JAP, Amancio OM, Vitalle MSS. O ferro e a saúde das populações. São Paulo: Roca; 2006.
37. Shrimali RK, Irons RD, Carlson BA et al. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. *J Biol Chem.* 2008;283:20181-5.
38. Margaritis I, Rousseau AS, Hininger I et al. Increase in selenium requirements with physical activity loads in well-trained athletes is not linear. *Biofactors.* 2005;23:45-55.
39. Milias GA, Nomikos T, Fragopoulou E et al. Effects of baseline serum levels of Se on markers of eccentric exercise-induced muscle injury. *Biofactors.* 2006;26:161-70.
40. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA. Strenuous running: acute effects on chromium, copper, zinc, and selected clinical variables in urine and serum of male runners. *Biol Trace Elem Res.* 1984;6:327-36.
41. Kobla HV, Volpe SL. Chromium, exercise, and body composition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2000;40:291-308.
42. Evans GW. The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. *Int J Biosocial Med Res.* 1989;11:163-80.
43. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA et al. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:148-55.
44. Lamson DS, Plaza SM. The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev.* 2002;7:218-35.

- Hunt CD, Idso JP. Dietary Boron and physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *J Trace Elem Exp Med*. 1999;12:221-3.
- Ferrando A, Green N. The effect of boron supplementation on lean body mass, plasma testosterone levels, and strength in body builders. *Int J Sports Nutr*. 1993;3:140-9.
- Schroder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *J Chronic Dis*. 1966;19:545-71.
- Nakhostin-Roohi B, Babaei P, Rahmani-Nia F et al. Effect of vitamin C supplementation on lipid peroxidation, muscle damage and inflammation after 30-min exercise at 75% VO<sub>2</sub>max. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008;48:217-24.
- Tauler P, Aguiló A, Gimeno I et al. Influence of vitamin C diet supplementation on endogenous antioxidant defenses during exhaustive exercise. *Pflugers Arch*. 2003;446:658-64.
- Bland JS. The pro-oxidant and antioxidant effects of vitamin C. *Altern Med Rev*. 1998;3:170.
- Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P et al. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol*. 2003;94:1025-32.
- Bendich A, Langseth L. The health effects of vitamin C supplementation: a Review. *Journal of the American College of Nutrition*. 1995;14:124-36.
- Kanteer MM, Nolte LA, Holloszy JO. Effects of an antioxidant mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *Journal of Applied Physiology*. 1993;74:965-9.
- Biere JG, Brown ML. Vitamin E. Washington: International Life Sciences Institute; 1990 (p. 117-21).
- Atalay M, Laaksonen DE, Khanna S et al. Vitamin E regulates changes in tissue antioxidants induced by fish oil and acute exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:601-7.
- Goldfarb AH, McKenzie MJ, Bloomer RJ et al. Gender comparisons of exercise-induced oxidative stress: influence of antioxidant supplementation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:1124-31.
- Aguiló A, Tauler P, Sureda A et al. Antioxidant diet supplementation enhances aerobic performance in amateur sportsmen. *J Sports Sc*. 2007;25:1203-10.
- MacHefer G, Groussard C, Vincent S et al. Multivitamin-mineral supplementation prevents lipid peroxidation during [quot] the Marathon des Sables [quot]. *J Am Coll Nutr*. 2007;26:111-20.
- Schröder H, Navarro E, Tramullas A et al. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidative supplement. *Int J Sports Med*. 2000;21:146-50.
- Harding J, Dreosti IE, Tulsi RS. Beta carotene. *Nutr Report Intern*. 1987;36:473.
- Hosegawa T. Anti-stress effect of beta-carotene. *Ann NY Acad Sci*. 1993;691:281.
- Foote CS, Chang YC, Denny RW. Chemistry of singlet oxygen. X. Carotenoid quenching parallels biological protection. *J Am Chem Soc*. 1970;92:5216-18.
- Tauler P, Aguiló A, Fuentespina E et al. Diet supplementation with vitamin E, vitamin C and beta-carotene cocktail enhances basal neutrophil antioxidant enzymes in athletes. *Pflugers Arch*. 2002;443:791-7.
- Willis KS, Peterson NJ, Larson-Meyer DE. Should we be concerned about the vitamin D status of athletes? *Int Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabol*. 2008;18:204-24.
- Lavalle Metabolic Institute. Vitamin monographs. Disponível em: <http://www.lavallemetabolicinstitute.com>. Acesso em: 22/07/2008.
- Craciun AM, Wolf J, Knapen MH et al. Improved bone metabolism in female elite athletes after vitamin K supplementation. *Int J Sports Med*. 1998;19:479-84.
- Suboticane K, Stavljenic A, Achalch W et al. Effects of pyridoxine and riboflavin supplementation on physical fitness in young adolescents. *Int J Vitam Nutr Res*. 1990;60:81-8.
- Elliot RB, Pilcher CC, Stewart A et al. The use of nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;696:333-42.

69. Bates CJ. Niacin: physiology, dietary sources and requirement. In: Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B. Encyclopedia of Human Nutrition. San Diego: Academic Press; 1999.
70. Grimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Int J Vitam Nutr Res.* 1997;67:312-20.
71. Siri PW, Verhoef P, Kok FJ. Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Nutr.* 1998;17:435-41.
72. Janelle KC, Barr SI. Nutrient intakes and eating behavior of vegetarian and nonvegetarian women. *J Am Diet Assoc.* 1995;95:180.
73. Slyshenkov VS, Dymkowska D, Wojtczak L. Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics. *FEBS Lett.* 2004;569:169-74.
74. Zempleni J, Helm RM, Mock DM. *In vivo* biotin supplementation at a pharmacologic dose decreases proliferation rates of human peripheral blood mononuclear cells and cytokine release. *J Nutr.* 2001;131:1479-84.
75. Penry JT, Manore MM. Choline: an important micronutrient for maximal endurance-exercise performance? *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008;18:191-203.
76. Spector SA, Jackman MR, Sabounjian LA et al. Effects of choline supplementation on fatigue in trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:669-73.
77. Vucenik I, Shamsuddin AM. Protection against cancer by dietary IP6 and inositol. *Nutr Cancer.* 2006;55:109-25.
78. Midorikawa K, Murata M, Oikawa S et al. Protective effect of phytic acid on oxidative DNA damage with reference to cancer chemoprevention. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:552-7.
79. Zhou S, Zhang Y, Davie A et al. Muscle and plasma coenzyme Q10 concentration, aerobic power and exercise economy of healthy men in response to four weeks of supplementation. *J Sports Med Phys Fitness.* 2005;45:337-46.



# Hidratação

Marcelo Macedo Rogero e Raquel Simões Mendes Netto



## ► Introdução

Água é a chave da vida. É o meio de transporte do organismo para nutrientes, gases e produtos de degradação de vias metabólicas. Além disso, todas as reações ocorrem em meio aquoso. As propriedades físicas da água auxiliam na homeostase térmica do organismo por meio da condutância térmica e do calor latente de vaporização<sup>1</sup>.

O equilíbrio de água e eletrólitos é crítico para o funcionamento de todos os órgãos e, certamente, para a manutenção da saúde em geral. A água fornece o meio para as reações químicas dentro da célula, sendo essencial para a manutenção de adequado volume sanguíneo e, deste modo, para a integridade do sistema cardiovascular. A capacidade do organismo de redistribuir a água dentro dos seus compartimentos de fluidos minimiza os efeitos do déficit de água. Cada compartimento de água corporal contém eletrólitos, cuja concentração e composição são críticas para o movimento de fluidos entre os compartimentos extracelular e intracelular e para a manutenção dos potenciais eletroquímicos de membrana<sup>2</sup>.

O exercício físico e o estresse térmico causam desequilíbrio de fluidos e de eletrólitos, que necessita ser corrigido. Geralmente, indivíduos desidratam-se durante a prática de exercícios físicos em ambientes quentes devido à ausência de ingestão de fluidos ou à inadequação entre a

necessidade de água e a sensação de sede. Assim, o indivíduo eu-hidratado (normalmente hidratado) no início do exercício torna-se hipo-hidratado (com déficit de água corporal) ao longo do tempo. Indivíduos hipo-hidratados que se exercitam no calor incorrem em significantes efeitos adversos. A hipo-hidratação prejudica diversas variáveis fisiológicas, diminui a *performance* e prejudica os benefícios sobre mecanismos termorregulatórios decorrentes da elevada capacidade aeróbica e da aclimação ao calor<sup>2</sup>.

Quando atletas se exercitam durante treinamentos ou competições, esses indivíduos podem algumas vezes se beneficiar da ingestão de várias misturas de água, carboidratos e eletrólitos. Os benefícios podem ser expressos pela melhora de *performance* e/ou da redução do estresse fisiológico em relação aos sistemas cardiovascular, muscular e nervoso. Apesar de amplas evidências científicas encorajarem atletas a consumirem água, carboidratos e eletrólitos durante o exercício, as recomendações práticas para a ótima aplicação destas não são simples. Esse fato é devido à grande variedade de tipos de estresse físico promovida pelo treinamento ou competição dentro de diversos tipos de esportes, além da existência de regras específicas de cada esporte em relação à possibilidade de ingestão de fluidos durante a competição. Além disso, variações na intensidade do exercício, na duração e no ambiente, bem como características individuais do atleta, podem alterar tanto a taxa ótima de ingestão de água, carboidrato e sal quanto a taxa de esvaziamento gástrico e absorção intestinal<sup>3</sup>.

## ► Distribuição da água corporal

A água tem propriedades físicas para absorver o calor metabólico corporal. E também funções essenciais na manutenção do volume vascular e serve como meio de transporte dentro do corpo, atuando tanto na entrega de nutrientes como na remoção de substâncias indesejáveis. Além disso, a hidratação celular é considerada um importante sinalizador da regulação metabólica celular e da expressão gênica<sup>4</sup>.

A água é o principal constituinte da massa celular corporal. Considerando-se um homem adulto com 70 kg, o volume de água corporal representa 70 a 75% da massa magra corporal; por outro lado, estima-se que a quantidade de água nas células de gordura varie de 0 a 10%<sup>5</sup>. O aumento da gordura corporal não permite um aumento proporcional da fração de água do tecido adiposo<sup>6</sup>. Segundo os trabalhos desenvolvidos por Visser *et al.*<sup>7</sup> e por Ritz<sup>8</sup>, não existe diferença significativa no percentual de hidratação da massa magra corporal em indivíduos de diferentes sexos, etnias e idades.

A maior diferença na água total do corpo (ATC) entre indivíduos de mesmo peso corporal pode ser devida a uma diferença no conteúdo de gordura do corpo. As mulheres apresentam menor percentual de ATC do que os homens, 50% e 60% do peso corporal total, respectivamente. Com o envelhecimento, o conteúdo de ATC pode se apresentar ainda menor. Provavelmente, isso decorre do menor conteúdo de massa magra corporal e do maior percentual de gordura corporal ocasionados pelo avançar da idade, principalmente em mulheres<sup>9</sup>.

Atletas têm um conteúdo relativamente alto de ATC por apresentarem uma maior quantidade de massa magra corporal, baixa gordura corporal e altos níveis de glicogênio muscular. Maiores níveis de glicogênio muscular apresentarão, conseqüentemente, maior conteúdo de água, em razão da pressão osmótica exercida pelos grânulos de glicogênio dentro do sarcoplasma do músculo<sup>10</sup>.

A água corporal está distribuída em diferentes compartimentos. A maior proporção de água,

aproximadamente 53% da ATC, encontra-se dentro das células ou dentro do compartimento intracelular. A água localizada fora da célula, também chamada de extracelular, representa 32% do volume total de fluido do corpo. Os 15% restantes da ATC são considerados insignificantes em termos de exercício e equilíbrio hídrico, pois estão localizados no espaço transcelular presente em ossos, olhos, fluido cerebrospinal, trato gastrointestinal e tecido conectivo<sup>11</sup>.

Os fluidos extracelulares (FEC) estão compartimentalizados nos espaços intersticial (localizado entre os tecidos) e intravascular (porção plasmática do sangue), que correspondem a 75% e 25%, respectivamente<sup>12</sup>. Nestes compartimentos ocorrerão as trocas dinâmicas entre fluidos, que irão refletir o nível de hidratação celular<sup>13</sup>.

A troca hídrica entre os fluidos intracelulares (FIC) e FEC é dependente de um gradiente osmótico. Por osmose, a água atravessa a membrana de uma região com menor concentração de solutos para uma maior, na tentativa de igualar as diferenças entre os meios intra e extracelulares. Moléculas de água conseguem passar livremente de um compartimento para outro, devido à propriedade semipermeável das membranas celulares. Por outro lado, existe uma permeabilidade seletiva para os solutos (eletrólitos e moléculas proteicas). Os principais íons extracelulares são o  $\text{Na}^+$  (sódio) e o  $\text{Cl}^-$  (cloreto), enquanto os principais íons intracelulares são o  $\text{K}^+$  (potássio) e o  $\text{Mg}^{+2}$  (magnésio). Embora os dois compartimentos apresentem concentrações de solutos diferenciadas, bombas celulares ajudam a movimentação de entrada e saída de íons e fluidos das células para manter o equilíbrio hídrico e eletrolítico<sup>1</sup>.

## ■ Eletrólitos

Os eletrólitos monovalentes,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  são responsáveis pela osmolaridade (número de moléculas em solução por quilograma de água) dos fluidos corporais e sua distribuição dentro do corpo determinará o volume de FIC e de FEC.

O processo de troca iônica entre o  $\text{Na}^+$  e o  $\text{K}^+$  que ocorre na membrana celular, envolvendo a ação da enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, é responsável pelas maiores concentrações de  $\text{Na}^+$  para o meio extracelular (142 mEq/ $\ell$ ) e de  $\text{K}^+$  no meio intracelular (160 mEq/ $\ell$ )<sup>14</sup>. A exata composição iônica de FIC pode variar um pouco entre diferentes tipos de células, pois sabe-se que maiores concentrações de sódio podem ser encontradas em células que estão envolvidas na secreção ou na absorção de  $\text{Na}^+$ , como nos túbulos renais, no trato digestório e nas glândulas sudoríparas e lacrimais. Cerca da metade do sódio corporal total está localizada no osso, como parte da matriz óssea, no entanto, este  $\text{Na}^+$  não apresenta troca com o  $\text{Na}^+$  do meio FEC, mesmo em situações críticas como em uma depleção de  $\text{Na}^+$  ou na hiponatremia<sup>15</sup>.

As diferenças de concentrações de eletrólitos encontradas entre os meios intra e extracelular (obtidas pela saída de  $3\text{Na}^+$  da célula para entrada de cada  $2\text{K}^+$ ) geram um potencial elétrico transmembrana de  $-80$  mV. Esse potencial de membrana é importante para muitas funções celulares, principalmente aquelas que envolvem a excitação muscular e neural<sup>13,16</sup>.

Assim como o  $\text{Na}^+$ , o  $\text{Cl}^-$  é um íon que está localizado predominantemente no meio extracelular, entretanto, não é absorvido pelo osso. As concentrações de  $\text{Cl}^-$  no FIC pode variar de 3 mmol/ $\ell$  nos músculos esqueléticos até 90 mmol/ $\ell$  nos eritrócitos e neuroglia, com concentrações intermediárias nas células absorptivas dos túbulos renais e trato digestório<sup>15</sup>.

Nos eritrócitos, o cloreto tem um papel importante em relação ao transporte do dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) dos tecidos (músculos e fígado) para os pulmões. O  $\text{CO}_2$  residual produzido

durante a respiração dos tecidos para o plasma sanguíneo entra no eritrócito, no qual é convertido em bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) pela enzima anidrase carbônica. O  $\text{HCO}_3^-$  retorna ao plasma sanguíneo para ser transportado até os pulmões. Pelo fato de o  $\text{HCO}_3^-$  ser muito mais solúvel no plasma sanguíneo que o  $\text{CO}_2$ , esta complexa rota aumenta a capacidade do sangue de transportar o dióxido de carbono dos tecidos até aos pulmões. Nos pulmões, o  $\text{HCO}_3^-$  retorna ao eritrócito e é convertido em  $\text{CO}_2$ , que é exalado. O transportador cloreto-bicarbonato aumenta a permeabilidade da membrana do eritrócito ao  $\text{HCO}_3^-$  e realiza um transporte bidirecional, ou seja, para cada  $\text{HCO}_3^-$  que se move em uma direção, um íon  $\text{Cl}^-$  deve se mover na direção oposta. O acoplamento da movimentação do  $\text{Cl}^-$  com o  $\text{HCO}_3^-$  é obrigatório; na ausência do cloreto, encerra-se o transporte de  $\text{HCO}_3^-$ <sup>16</sup>.

A água e os íons monovalentes apresentam uma característica diferente dos outros nutrientes, que é a de não serem encontrados em estoques corporais. As quantidades presentes no organismo são controladas constantemente por um equilíbrio preciso entre a ingestão e a excreção, esta particularmente pelo controle das perdas urinárias.

## ■ Equilíbrio hídrico

O equilíbrio hídrico corporal depende da diferença entre a água ingerida e a perda (Quadro 14.1). A ingestão de água pode ser mensurada a partir da água ingerida, daquela presente nos alimentos e da metabólica, a qual é originada no metabolismo dos nutrientes. A água presente nos alimentos pode representar cerca de 90% da constituição de algumas frutas e vegetais, enquanto em outros alimentos como pães e bolachas este percentual é de 30% ou até mesmo inferior<sup>17</sup>.

A ingestão de líquidos e alimentos representa a principal maneira de entrada de água corporal, aproximadamente 2 ℓ por dia para homens sedentários. Nesse caso, a água liberada no metabolismo dos nutrientes contribui em aproximadamente 250 mL por dia, com uma diferenciação para cada nutriente oxidado (0,6 g/g de carboidratos; 1,07 g/g de lipídios; 0,41 g/g de proteína)<sup>18</sup>. Em indivíduos ativos, o maior gasto energético diário permitirá que a produção da água metabólica aumente para 500 a 600 mL/dia<sup>19</sup>. Além disso, a oxidação de 500 g de glicogênio muscular permite a liberação de 1.500 mL de água<sup>20</sup>.

Por outro lado, a perda de água é atribuída à excreção urinária e fecal, à sudorese e em menor proporção à respiração. No repouso, a excreção renal representa a principal maneira de perda da água corporal, em uma taxa de 1 mL/min, totalizando no dia uma excreção entre 1.000 e 1.500 mL. A atividade física e o clima podem alterar a produção de urina. O exercício e o calor intenso reduzem a produção de urina de 20 a 60%<sup>21</sup>, enquanto o frio e a hipóxia (redução na oferta de oxigênio) aumentam a produção de urina<sup>19</sup>.

Como demonstrado no Quadro 14.1, a longo prazo a quantidade de água que entra no nosso corpo é igual à que sai, permitindo assim a chamada eu-hidratação, facilmente alcançada com um funcionamento normal dos rins. Os rins são os órgãos mais importantes na regulação do equilíbrio hídrico e eletrolítico. Respondem a uma maior ou menor filtração glomerular de acordo com a osmolaridade plasmática. A estimativa do equilíbrio hídrico corporal pode ser alterada dependendo de idade, estado de saúde, dieta, nível de atividade física e exposição ao calor, do indivíduo.

## Entrada (mℓ)

- Fluidos = 1.500
- Alimentos = 1.000
- Água metabólica = 250

Total = 2.750

## Saída (mℓ)

- Excreção renal = 1.500
- Pele = 750
- Respiração = 300
- Fezes = 200

Total = 2.750

Adaptado de Wrong<sup>15</sup>.

A perda de água pela pele é de aproximadamente 750 mℓ/dia, mas esta taxa pode aumentar com a intensidade e a duração do exercício físico, condições do ambiente (temperatura, umidade, velocidade do vento e radiação solar), nível de condicionamento aeróbico, aclimatação e vestimentas. Assim, pode existir uma grande variação na taxa de sudorese intra e entre indivíduos. A realização de um exercício leve apresenta taxa de sudorese de 1 a 2 ℓ/h de atividade<sup>22</sup>, enquanto com atividades mais intensas no calor esta taxa pode chegar a 2,5 ℓ/h<sup>23</sup>.

As diferenças encontradas entre as modalidades esportivas são poucas, no entanto, em esportes em que é necessário que o atleta utilize equipamentos e vestimentas pesados, a taxa de sudorese pode chegar a 3,6 ℓ, em uma simulação de uma partida de futebol americano<sup>24</sup>.

Dos componentes que participam do equilíbrio hídrico, a ingestão hídrica e o volume urinário são os únicos que são controlados pelo estado hídrico corporal. No déficit de água corporal, ocorre redução do volume sanguíneo e aumento da osmolaridade de todos os fluidos corporais, que permitirão a ativação de dois centros hipotalâmicos responsáveis pela sensação da sede e pela liberação do hormônio antidiurético (ADH, *antidiuretic hormone*). Esse hormônio aumenta a reabsorção de água pelos túbulos coletores e distais dos rins, reduzindo o volume urinário. Quando o corpo apresenta um excesso de água corporal (redução da osmolaridade plasmática e aumento do volume plasmático), ocorre o processo inverso: inibição da sede, cessação da ingestão hídrica e, na falta do ADH, a absorção da água pelos túbulos renais será reduzida, aumentando a diurese (Figura 14.1). Esses mecanismos são rapidamente ativados no déficit ou no excesso de 200 a 300 ml<sup>15</sup>.

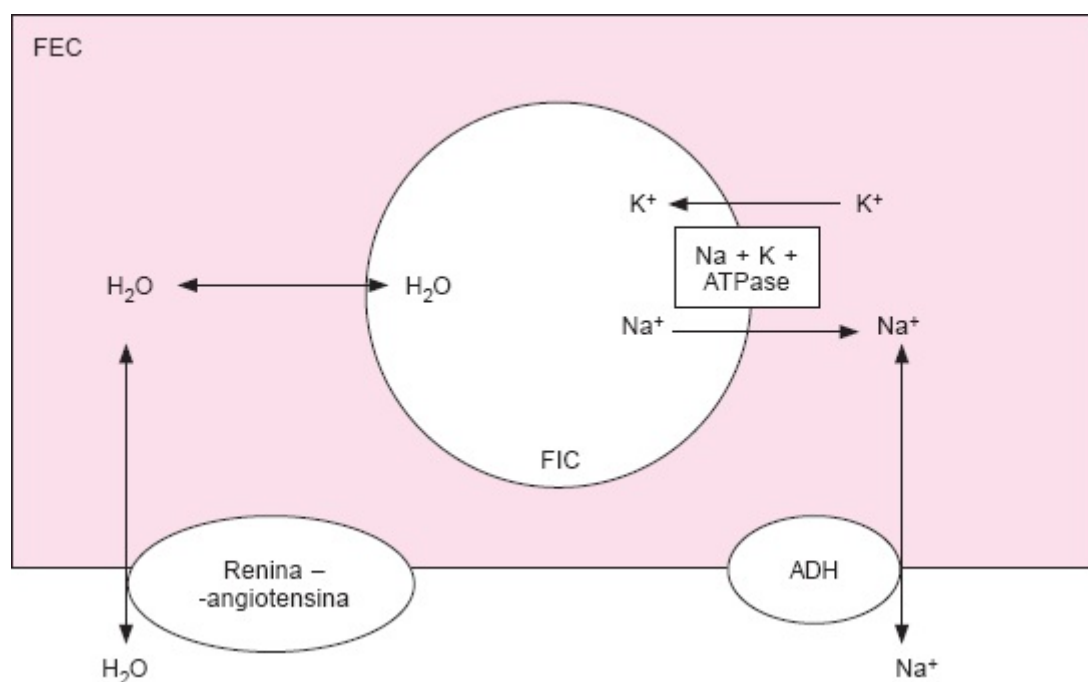
Visto que esses mecanismos respondem principalmente à osmolaridade do meio extracelular, que está em equilíbrio osmótico com o meio intracelular, a quantidade de água corporal será determinada pela quantidade de solutos osmoticamente ativos, ou seja, por Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e os ânions associados.

Outro hormônio, a aldosterona, participa indiretamente do equilíbrio hídrico corporal; sua ação sobre os rins mantém o equilíbrio eletrolítico (principalmente o sódio). Quando ocorrem reduções nas concentrações de Na<sup>+</sup> nos fluidos extracelulares/volume sanguíneo e, portanto, na pressão sanguínea, estimulará o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A angiotensina II estimulará a produção de aldosterona pelo córtex adrenal, que age aumentando a reabsorção de Na<sup>+</sup> pelo túbulo distal dos néfrons. Como o que acontece com o sódio ocorrerá também com a



água, indiretamente, a aldosterona permitirá que uma quantidade significativa de água seja reabsorvida, porém, de uma maneira independente do ADH. Como consequência ocorrerá aumento da pressão sanguínea. A angiotensina II também estimula a liberação do ADH, aumenta a sensação de sede e a vasoconstrição arterial. Tanto a angiotensina II quanto a aldosterona aumentam o apetite por sódio<sup>13</sup>.

Durante o exercício, principalmente se associado a um maior grau de desidratação, a maior liberação de angiotensina II, vasopressina e catecolaminas permitirá aumento da pressão sanguínea<sup>25</sup>. Esse aumento será acompanhado da liberação do peptídeo atrial diurético (PAD), que é produzido e liberado pelos átrios em resposta à sua maior distensão. Sua ação será diminuir a reabsorção renal de sódio, o que diminuirá a retenção hídrica e consequentemente aumentará a diurese<sup>26</sup>. Apesar desse aumento fisiológico, a ação do PAD será suprimida pela ação dos hormônios citados anteriormente, seus efeitos serão mais evidentes após o término do exercício. Provavelmente, essa ação do PAD seja responsável pela típica diurese entre atletas após o exercício, que rapidamente tentam se reidratar<sup>27</sup>.



**Figura 14.1** Modelo de regulação do conteúdo da água corporal total, concentração de sódio e osmolaridade<sup>25</sup>. ADH = hormônio antidiurético; FEC = fluido extracelular; FIC = fluido intracelular.

O mecanismo exato que estimula ou inibe a ingestão hídrica voluntária não está totalmente definido. Mudanças no volume plasmático e na osmolaridade podem atuar isoladamente ou de modo associado, na tentativa de restabelecer níveis satisfatórios de água corporal estimulando a sensação de sede e a ingestão hídrica<sup>28</sup>.

Assim, um estado satisfatório de hidratação do dia a dia pode ser controlado pela sensação de sede, entretanto, um déficit de água corporal pode ocorrer por redução da ingestão ou aumento da perda hídrica dada pelo esforço físico ou exposição ao calor<sup>29</sup>. Uma recente declaração do American College of Sports Medicine<sup>30</sup> mostrou que a sensação de sede não é um bom indicador de hidratação para indivíduos ativos e não permite uma reposição de fluidos adequada após



sessões de exercícios prolongados e/ou expostos ao calor.

Exercícios prolongados, principalmente se realizados no calor, estão associados à diminuição do volume plasmático e tendência de aumento da osmolaridade plasmática, no entanto, a reposição hídrica durante e após o exercício nem sempre é satisfatória. Estudos têm demonstrado que a ingestão hídrica *ad libitum* (voluntária) repõe apenas entre 25 e 35% do volume perdido na sudorese<sup>31</sup>. Acredita-se que o principal problema nem seja a iniciativa de beber água após o exercício, mas sim o término prematuro da reposição hídrica<sup>29</sup>.

Pesquisas que avaliaram a contribuição de vários compartimentos corporais na perda hídrica pelo suor mostraram que 30 a 50% vinham do compartimento intracelular. Os fluidos intersticiais contribuíam com 40 a 60% para a perda de água, enquanto o plasma, em 10%. O fluido extracelular é a principal via de perda de água quando o indivíduo apresenta um nível de hidratação adequada; entretanto, a contribuição do compartimento intracelular aumenta com o menor grau de hidratação<sup>11</sup>. Na tentativa de compensar essa perda pela sudorese no exercício, o organismo se adapta reduzindo a produção de urina<sup>5</sup>.

A partir de estudos de equilíbrio hídrico em adultos, pode ser estimada a ingestão diária de água. Em fevereiro de 2004, o Institute of Medicine<sup>32</sup> anunciou a ingestão dietética de referência para a água. O comitê estabeleceu a ingestão adequada (AI, *adequate intake*) de água no sentido de “prevenir qualquer efeito indesejável da desidratação, o qual inclui anormalidades metabólicas e funcionais”. A AI foi estabelecida a partir de dados de uma pesquisa populacional realizada nos EUA, onde foi encontrada a ingestão média de líquidos (água, bebidas e alimentos) de 3,7  $\ell$  e 2,7  $\ell$  por dia, para homens e mulheres sedentários (19 a 50 anos de idade), respectivamente. Dessas, a água representa aproximadamente 81% (3  $\ell$  para homens e 2,2  $\ell$  para mulheres) da ingestão hídrica total, os outros 19% sendo oferecidos por alimentos. Essas necessidades hídricas podem ser aumentadas com a maior exposição ao calor e com maiores níveis de atividade física, o que será abordado no final deste capítulo.

## ► Termorregulação

Os seres humanos estão habituados a uma variação de temperatura (T) entre 36,5°C e 38,5°C. Temperaturas abaixo de 33,5°C ou acima de 41,5°C ocasionam rapidamente um prejuízo no funcionamento do organismo, debilitando o indivíduo, que pode chegar à morte<sup>33,34</sup>.

A T corporal é expressa como T central do corpo. A temperatura central ( $T_C$ ) refere-se à temperatura do hipotálamo, o centro regulador da temperatura corporal. A aferição da temperatura oral é a mais comumente utilizada para se estimar a  $T_C$ , no entanto, esta técnica apresenta alguns erros na aferição principalmente durante o exercício, pois a respiração pode resfriar o termômetro. A aferição da temperatura em outros locais corporais é considerada mais precisa (tímpano, esôfago, estômago e reto), porém, tratam-se de medidas invasivas viáveis apenas em situações de pesquisas experimentais. Dessas, a temperatura retal ( $T_{RE}$ ) é a que melhor reflete a  $T_C$ <sup>35</sup>.

O hipotálamo funciona como um termostato corporal permitindo sempre que a  $T_C$  esteja dentro de uma variação normal. Os termorreceptores enviam impulsos nervosos de sensações de frio ou calor para medula espinal que os conduzirão até o hipotálamo. O aumento da temperatura (aquecimento) estimulará mecanismos de perda de calor. A porção anterior do hipotálamo estimulará a vasodilatação (que favorece a perda de calor do centro do corpo para periferia) e a

sudorese; por outro lado, quando os receptores do frio são estimulados, serão ativados vários processos de produção e conservação de calor. O hipotálamo posterior estimulará a vasoconstrição dos vasos sanguíneos da pele, processos de tremores e piloereção. Nessa situação, a porção posterior do hipotálamo também permite um aumento na mobilização de ácidos graxos e um aumento do calor metabólico pela maior liberação de norepinefrina<sup>36</sup>.

Quando a taxa de calor produzido é igual à taxa de calor perdido, o organismo encontra-se em *equilíbrio térmico*. Qualquer desequilíbrio resultará em uma mudança na temperatura corporal. O hipotálamo fará essa regulação a partir dos estímulos recebidos não só pelos termorreceptores periféricos (pele) de frio e calor, mas também dos termorreceptores localizados no próprio hipotálamo, que identifica diretamente as mudanças da temperatura do sangue.

Dentre os fatores que participam do equilíbrio térmico, a taxa metabólica é considerada a principal maneira de produção de calor corporal, ao passo que a evaporação, a principal maneira de perda de calor<sup>37</sup>. Também se perde calor com a *radiação* (pelo o ar ocorre transferência de calor do corpo para o ambiente), a *condução* (transferência direta de calor através de um líquido, um sólido ou um gás de uma molécula para outra) e a *convecção* (troca física de calor entre o corpo e o meio adjacente em movimento, como ar ou água) são maneiras eficientes de perda de calor quando a temperatura do corpo é maior do que a do ambiente, caso contrário, este pode transferir calor para o corpo<sup>9</sup>.

Durante exercício intenso em que a temperatura do corpo é muito maior do que a do ambiente, a radiação e a convecção são métodos efetivos de perda de calor. No entanto, se a temperatura do ambiente é maior do que a do corpo (acima de 35°C), o corpo passa a ganhar calor do ambiente, pois o fluxo de calor será sempre do quente para frio. Nessas condições, a evaporação é o único meio de perda de calor<sup>29</sup>.

Da energia produzida nas reações metabólicas durante o exercício, 30% são direcionados à transferência de energia térmica em mecânica (para contração muscular) e o restante (70%) é dissipado na forma de calor para o ambiente, caso contrário, ocorrerá um aumento da temperatura interna. A alta especificidade da água ao calor e à evaporação permite que boa parte deste calor seja dissipado pelo suor<sup>38</sup>. A sudorese é uma resposta fisiológica que se empenha em limitar o aumento da temperatura interna através da eliminação de água pela pele por evaporação<sup>39</sup>.

A sudorese é uma forma eficiente de resfriamento do corpo apenas quando o suor evapora, ou seja, quando muda de estado físico, caso contrário o calor permanecerá na pele. Quando 1 g de suor evapora, o corpo perde 0,58 kcal. Durante um exercício moderado, se um indivíduo não consegue dissipar o calor produzido, a temperatura corporal aumenta em 0,2°C por minuto, o que pode levar à hipertermia em 15 a 20 min<sup>2</sup>.

A taxa de sudorese e a perda de calor por evaporação são dependentes das condições climáticas (temperatura, umidade relativa do ar, ventilação, radiação solar) e, ainda, das vestimentas, da taxa metabólica e do nível de hidratação do indivíduo. Por exemplo, a prática de exercícios em 1 dia quente e seco faz com que o suor evapore facilmente e a temperatura da pele seja menor do que em 1 dia mais frio, porém mais úmido, em que a evaporação é mais difícil. No clima úmido, a água corporal é transferida até a pele, porém, esta água não muda seu estado térmico, consequentemente, o nosso organismo tem dificuldade de perder calor, elevando a T interna do corpo. A reposição hídrica é mais necessária no ambiente úmido do que em um ambiente seco, pois no ambiente úmido perde-se bastante água, porém, ineficientemente, pois a evaporação é menor<sup>40</sup>.

Na prática de exercícios em altas  $T$ , a temperatura da pele também se eleva caso não exista uma reposição adequada de líquidos. Isso ocorrerá em decorrência da menor taxa de sudorese (desidratação) e do maior fluxo de sangue quente do centro do corpo para a superfície (convecção)<sup>36</sup>. As vestimentas utilizadas e velocidade do ar durante o exercício também irão ajudar na perda de calor e, conseqüentemente, na redução da  $T$  da pele. Quando a roupa utilizada interfere na evaporação do suor, ocorrerá elevação da temperatura da pele como também da  $T_c$ . Recomenda-se que seja utilizado o mínimo de roupas durante a prática de exercícios em temperaturas elevadas<sup>37</sup>.

A prática de exercícios em lugares abertos também facilita a perda de calor corporal, pois o fluxo de ar permite a dissipação de calor por convecção e a evaporação do ar quente que está ao redor do indivíduo. Por exemplo, uma corrida a 10 km/h representa um fluxo de ar de aproximadamente 2,8 m/s, ao passo que pedalar a 30 km/h, aproximadamente 8,4 m/s. A termorregulação é mais difícil em lugares fechados<sup>41</sup>.

## ■ Aclimação ao calor

A aclimação ao calor é extremamente importante para indivíduos que praticam exercícios em elevadas temperaturas. Acredita-se que sejam necessárias pelo menos 2 semanas de prática de exercício em exposição ao calor para que os processos de termorregulação ocorram de maneira eficiente e assim os indicadores de saúde e desempenho não sejam tão prejudicados<sup>42</sup>.

A adaptação ao calor pode ser descrita como uma série de ajustes fisiológicos que ocorre quando uma pessoa muda de um ambiente mais frio para um ambiente mais quente. Os principais ajustes da aclimação durante a prática de exercício no calor são: aumento do volume plasmático e, na taxa de sudorese, diminuição na taxa de batimentos cardíacos, atraso na elevação da  $T_c$  e melhor distribuição do suor pela pele. Ocorre também uma redução na perda de eletrólitos (principalmente do cloreto de sódio) pelo suor e urina<sup>36</sup>.

O processo de aclimação ao calor pode ser útil para atletas que realizam atividades em ambientes úmidos e quentes, que não conseguem se hidratar eficientemente durante o exercício e/ou quando o fluxo de ar é mínimo. A aclimação melhora o desempenho por permitir uma maior eficiência nos mecanismos de perda de calor, tanto periféricos quanto centrais<sup>43</sup>.

Esse processo não ocorre em um mesmo ritmo para todos os sistemas fisiológicos, nem entre indivíduos com diferentes níveis de condicionamento e expostos a diferentes condições climáticas. Por exemplo, alterações significativas no volume plasmático, na frequência cardíaca e na percepção de esforço são identificadas nos primeiros 6 dias de exposição ao calor. Indivíduos com melhor condicionamento aeróbico apresentam essas adaptações dentro de 4 dias. No entanto, identificar uma redução na perda de eletrólitos pela urina e suor pode necessitar de cerca de dez dias de adaptação ao ambiente<sup>36</sup>.

O processo de aclimação pode apresentar-se mais lento caso o atleta esteja exposto às condições de um ambiente úmido. Segundo os trabalhos desenvolvidos por Voltaire *et al.*<sup>44</sup> e Hue *et al.*<sup>45</sup>, indicadores da eficiência da termorregulação e de desempenho não foram alcançados por triatletas submetidos a sessões de exercícios em um clima quente e úmido, mesmo após 8 ou 14 dias de exposição.

Ao que parece, o fato de o indivíduo estar aclimatado ou não ao ambiente úmido terá poucos efeitos sobre o desempenho, pois existe uma limitação física para a evaporação do suor e,

consequentemente, para perda de calor<sup>46</sup>. Surpreendentemente, Voltaire *et al.*<sup>47</sup> mostraram que mesmo entre indivíduos que vivem em climas tropicais (longo tempo de aclimação) realizando exercícios prolongados não existiu uma completa aclimação ao ambiente quente e úmido que permitisse melhores indicadores de desempenho.

A prática de exercícios vem se tornando cada vez mais comum em todas as idades, assim, é cada vez maior a preocupação com grupos mais suscetíveis à hipo-hidratação, como os idosos (> 55 anos de idade). Idosos apresentam maiores dificuldades para se aclimatar ao calor do que homens jovens. As alterações fisiológicas comuns do envelhecimento (redução da sensação de sede, produção de urina e suor) promovem um aumento na produção de calor como também dificultam os mecanismos de dissipação do calor<sup>48</sup>. No entanto, quando excluimos as doenças crônicas e o estilo de vida sedentário do idoso, a tolerância térmica parece ser minimamente afetada pela idade<sup>49</sup>.

## ► Efeitos da hipo-hidratação induzida pelo exercício

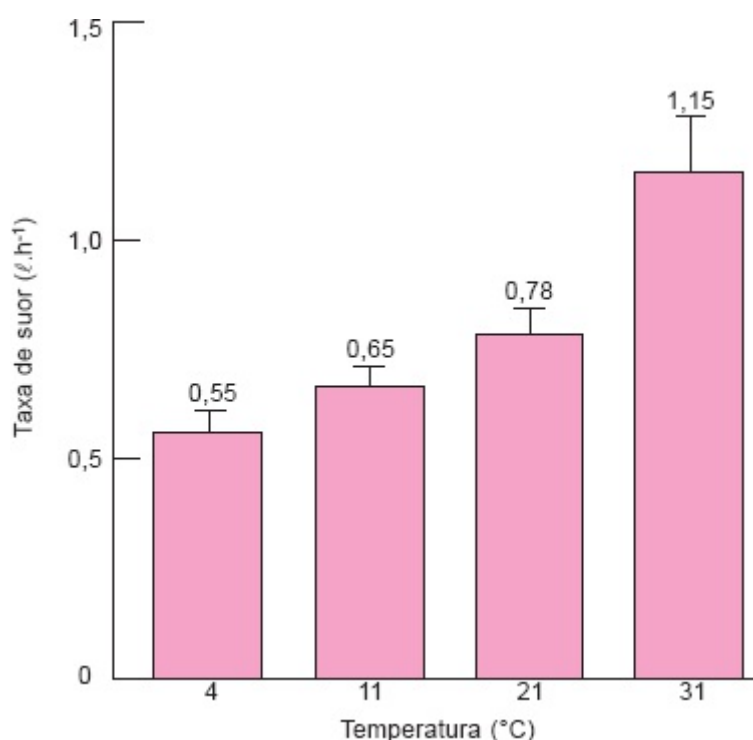
### ■ Efeitos fisiológicos

Os dois principais sistemas negativamente afetados pela desidratação são o cardiovascular e o termorregulatório. A hipo-hidratação induzida pelo aumento da taxa de sudorese durante o exercício físico provoca a diminuição do volume plasmático e o aumento da pressão osmótica no plasma proporcionalmente à perda de fluido. O volume plasmático diminui, uma vez que o plasma age como precursor de fluidos para a formação do suor, ao mesmo tempo que a osmolaridade aumenta devido ao suor ser hipotônico em relação ao plasma, sendo o sódio e o cloreto os eletrólitos primariamente responsáveis pela elevação da osmolaridade plasmática<sup>50–52</sup>. A hiperosmolaridade plasmática mobiliza fluidos do espaço intracelular para o extracelular visando aumentar o volume plasmático em indivíduos hipo-hidratados. Cabe ressaltar que indivíduos aclimatados a ambientes quentes, quando comparados a indivíduos não aclimatados, apresentam menor redução do volume plasmático para um determinado déficit de água corporal. Uma vez que os indivíduos aclimatados apresentam o suor mais diluído em comparação a indivíduos não aclimatados, estes retêm quantidade maior de solutos dentro do espaço extracelular, os quais exercem pressão osmótica, ao mesmo tempo que promovem a redistribuição de fluidos a partir do espaço intracelular<sup>3,27,50,53–55</sup>.

Hiperosmolaridade e hipovolemia ocasionam, pela evaporação e convecção, aumento da temperatura interna e redução da dissipação do calor. A hiperosmolaridade plasmática pode aumentar a temperatura interna, afetar o hipotálamo e/ou as glândulas sudoríparas e retardar o início da sudorese e da vasodilatação periférica durante o exercício. Além disso, a desidratação afeta o desempenho aeróbico, diminui o volume de ejeção ventricular, por meio da diminuição do volume sanguíneo, além de provocar o aumento da frequência cardíaca. Essas alterações são acentuadas em climas quentes e úmidos, uma vez que a maior vasodilatação cutânea transfere grande parte do fluxo sanguíneo para a periferia em detrimento da musculatura esquelética, ocasionando relevante redução da pressão arterial, do retorno venoso e do débito cardíaco<sup>3,51,56</sup>. A Figura 14.2 permite verificar que a taxa de sudorese está diretamente relacionada com a temperatura ambiente<sup>52</sup>. A partir das alterações fisiológicas descritas anteriormente, pode-se concluir que a reposição hídrica em volumes equivalentes às perdas de água pela sudorese pode

evitar a redução no volume de ejeção ventricular, sendo também benéfica para a termorregulação, uma vez que aumenta o fluxo sanguíneo periférico, facilitando a transferência do calor interno para a periferia<sup>53,54,57,58</sup>.

Os efeitos fisiológicos da desidratação foram avaliados por Montain e Coyle<sup>59</sup> em um estudo envolvendo oito ciclistas treinados, que se exercitaram entre 62 e 67% do consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2\text{máx}$ ) durante 2 h em um ambiente quente ( $33^\circ\text{C}$ ). Os indivíduos receberam uma quantidade de fluidos durante o exercício que correspondia a 0, 20, 48 ou 81% do total de fluidos perdidos pelo suor. Em relação à função cardiovascular, a magnitude do aumento da frequência cardíaca e da diminuição do volume de ejeção ventricular, decorrentes da diminuição do volume sanguíneo, foi diretamente relacionada ao grau de desidratação. Além disso, apenas o grupo que teve reposição de 81% do total de fluidos perdidos apresentou manutenção do débito cardíaco; os grupos com menores reposições de fluidos apresentaram diminuição do débito cardíaco, apesar da ocorrência de mecanismos compensatórios, como o aumento da frequência cardíaca e o declínio do volume de ejeção ventricular. O declínio no débito cardíaco pode, em parte, explicar a diminuição do fluxo sanguíneo, caracterizada pelo fluxo sanguíneo no antebraço, induzida pela desidratação em indivíduos que ingeriram quantidades inadequadas de fluidos. Cabe ressaltar que a diminuição do fluxo sanguíneo na pele comumente contribui para a inadequada dissipação do calor, enquanto a diminuição da taxa de sudorese pode potencialmente provocar o aumento da temperatura corporal proporcionalmente à progressão da desidratação<sup>56,57</sup>.



**Figura 14.2** Taxa média de suor de oito indivíduos exercitando-se até a exaustão sobre um cicloergômetro em uma intensidade correspondente a aproximadamente 70% do consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2\text{máx}$ ) em diferentes temperaturas ambientes. Modificada de Maughan<sup>52</sup>.

O grande fluxo sanguíneo elevado para o músculo deve ser mantido durante o exercício físico para garantir o adequado fornecimento de oxigênio e de substratos; porém, um grande fluxo de



sangue para a pele também é necessário para a convecção do calor para a superfície corporal, em que é dissipado. Dentre os efeitos fisiológicos decorrentes da hipo-hidratação, o comprometimento do fluxo sanguíneo para o músculo é um tema que ainda apresenta controvérsias. Se uma redução do fluxo sanguíneo para o músculo ocorre com a hipo-hidratação, a transferência de calor a partir do músculo é reduzida e o metabolismo intramuscular é afetado<sup>58</sup>. Além disso, observa-se diminuição da captação muscular de ácidos graxos livres plasmáticos, concomitantemente ao aumento da utilização de glicose pelo tecido muscular em indivíduos desidratados durante o exercício físico. Por outro lado, quando a hidratação é mantida durante o exercício, verifica-se maior captação muscular de ácidos graxos livres plasmáticos e menor oxidação de carboidratos. Sendo assim, conclui-se que a ingestão de fluidos durante o exercício prolongado reduz a utilização de glicogênio muscular. Esse efeito poupador da utilização de glicogênio muscular pode ser decorrente do fato de a ingestão de fluidos favorecer a manutenção do fluxo sanguíneo muscular e, conseqüentemente, a oferta de ácidos graxos livres plasmáticos e de oxigênio para o tecido muscular<sup>56,59</sup>. Alternativamente, a ingestão de fluidos pode favorecer os mecanismos de termorregulação e, deste modo, auxiliar na regulação da temperatura muscular, o que implicaria em uma atenuação da utilização dos estoques de glicogênio muscular. Finalmente, a atenuação do aumento da temperatura corporal (em associação com a ingestão de fluidos) pode também promover menor liberação do hormônio epinefrina. Esse fato é relevante, uma vez que esse hormônio promove a estimulação da glicogenólise<sup>50,51,53,56,57</sup>.

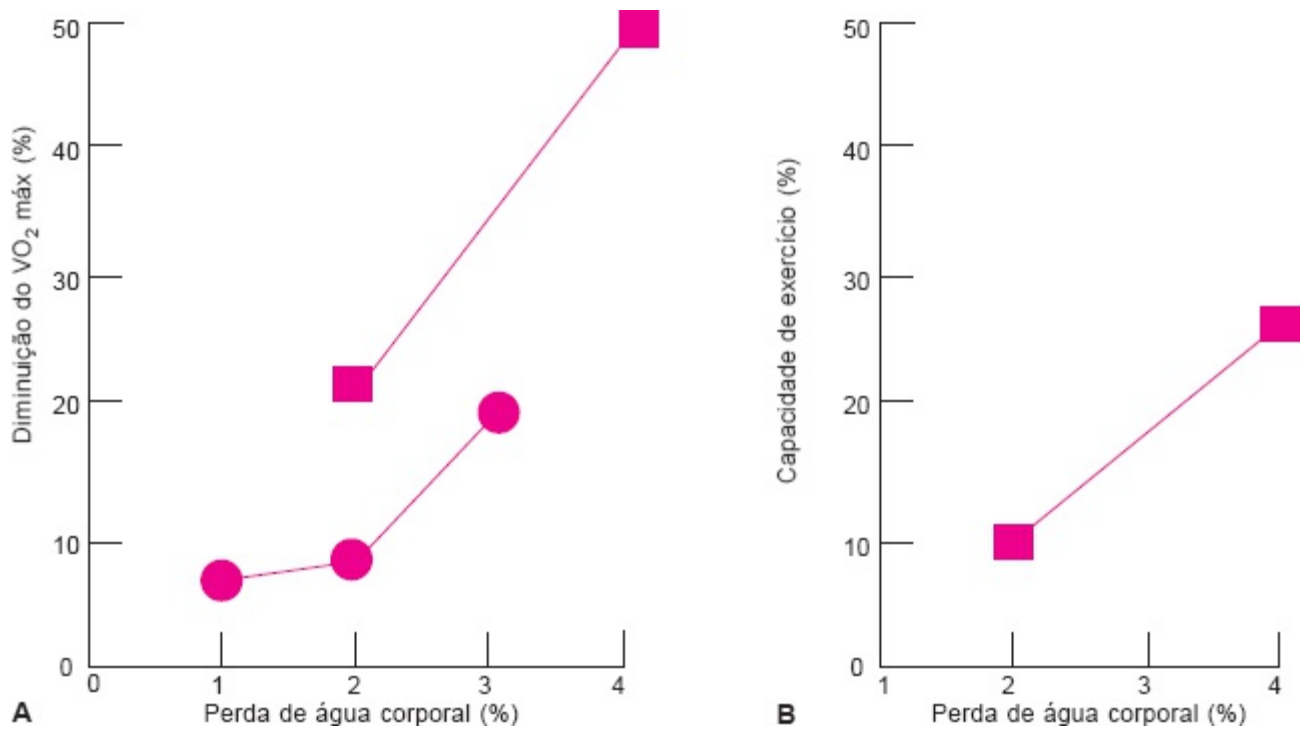
Alguns indivíduos utilizam diuréticos por motivos médicos ou para diminuir a massa corporal. Diuréticos aumentam a formação de urina e, frequentemente, resultam na perda de solutos. A hipo-hidratação induzida por diuréticos comumente resulta em hipovolemia isosmótica, com maior razão de perda de plasma em relação à perda de água corporal, quando comparada à hipo-hidratação induzida pelo exercício físico ou pelo calor. Relativamente, menos fluido intracelular é perdido após a administração de diuréticos, uma vez que não há excesso de soluto extracelular para estimular a redistribuição da água corporal<sup>27</sup>.

Ainda em relação aos efeitos fisiológicos da hipo-hidratação, cabe ressaltar o papel do volume celular na regulação do metabolismo durante o período de recuperação, uma vez que estudos evidenciam que a redução do volume intracelular pode diminuir as taxas de síntese de glicogênio e de proteína, enquanto o aumento do volume celular pode estimular esses processos<sup>55</sup>.

## ■ Efeitos sobre a performance

O tempo de tolerância ao esforço físico em exercícios de intensidade progressiva é menor com a hipo-hidratação. A capacidade de realizar o esforço físico é diminuída por déficits marginais de água corporal (1 a 2%), sendo a perda maior à proporção que aumenta o déficit de água. A hipo-hidratação resulta em maior prejuízo da capacidade física, principalmente em ambientes quentes. Aliado a isso, observa-se que o aumento da temperatura corporal representa função relevante na redução da *performance* mediada pelo déficit de água<sup>3</sup>. A Figura 14.3 *A* e *B* apresenta a relação entre o nível de hipo-hidratação e a diminuição do  $\text{VO}_2\text{máx}$  ou da capacidade física durante a realização de exercícios físicos em ambientes quentes, e para um determinado grau de hipo-hidratação, maiores decréscimos são observados para a capacidade física do que para o  $\text{VO}_2\text{máx}$ <sup>52</sup>.





**Figura 14.3** Relação entre o nível de hipo-hidratação e o decremento do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>máx) (**A**), e entre o nível de hipo-hidratação e o decremento da capacidade física (**B**) durante a exposição ao calor. Modificada de Maughan<sup>52</sup>.

Os efeitos da hipo-hidratação sobre a *performance* podem variar dependendo do tipo de desempenho e do grau de hipo-hidratação. Essas distinções são apresentadas a seguir para cada um dos três tipos gerais de esforço, de acordo com os sistemas clássicos de energia<sup>2,3,54,56,57</sup>. Todavia, cabe destacar que a hipo-hidratação diminui substancialmente a *performance*:

- Exercícios de alta potência e curta duração: trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) e fosfocreatina (PCr) representam as fontes primárias de energia. Todavia, a literatura não é conclusiva sobre se a hipo-hidratação negativamente influencia um esforço único de alta intensidade. Esse fato pode ser devido à variabilidade entre os indivíduos testados. Alguns atletas (p. ex., lutadores) acostumados a executar movimentos de alta intensidade, apesar de desidratados, podem apresentar ausência de efeito sobre a força máxima quando hipo-hidratados. A causa pode ser decorrente do fato de o músculo não necessitar da oferta de oxigênio pelo fluxo sanguíneo para a execução de movimentos de força máxima. Além disso, o exercício pode ser de duração muito curta, o que não promove aumento significativo da temperatura corporal que venha a contribuir para a geração da fadiga. Contudo, o atleta de força que treina durante 2 h em um estado hipo-hidratado apresenta redução da capacidade de treinamento, o que impede o ganho de desempenho pelo atleta.
- Exercício de alta intensidade (contínuo ou intermitente): este exercício inclui atividades predominantemente anaeróbicas, mas cuja duração é longa o suficiente para prover mais energia a partir da glicólise anaeróbica em relação aos fosfagênicos. Novamente, os resultados observados na literatura são controversos, porém, parece haver diminuição da *performance* em

indivíduos desidratados. Uma vez que esforços intensos são realizados de maneira contínua ou intermitente, o fluxo sanguíneo e o metabolismo aeróbico tornam-se componentes mais relevantes da recuperação, particularmente durante a recuperação entre os intervalos de esforço. Desde que o fluxo sanguíneo é reduzido e ocorre acúmulo de calor, a *performance* em tais situações eventualmente é menor

- Exercícios de *endurance*: a hipo-hidratação prejudica a *performance*, a qual depende substancialmente do sistema cardiovascular e do metabolismo oxidativo. Os efeitos fisiológicos da desidratação podem reduzir o fluxo sanguíneo para o tecido muscular e, deste modo, diminuir tanto a oferta de oxigênio e de ácidos graxos livres plasmáticos quanto à dissipação de calor. Além disso, a concentração sanguínea de epinefrina e a temperatura muscular são elevadas no estado hipo-hidratado, fatos estes que podem promover a depleção prematura dos estoques de glicogênio muscular, o que reduz o tempo de tolerância ao esforço. Esses efeitos, combinados com o aumento da percepção de esforço, diminuem a *performance*.

Segundo Shirreffs e Maughan<sup>55</sup>, o déficit de água corporal equivalente a 2,5% da massa corporal acarretou diminuição de 35% na capacidade de realizar um exercício de alta intensidade com duração de 7 min. Em outro estudo, Armstrong *et al.*<sup>60</sup> verificaram os efeitos da hipo-hidratação em atletas praticantes de provas de atletismo de 1.500, 5.000 e 10.000 m. Os indivíduos foram estudados tanto na situação de eu-hidratação quanto em hipo-hidratação, e esta segunda condição foi induzida pela administração de diurético, que provocou a diminuição da massa corporal em 2% e do volume plasmático em 11%. A *performance* foi prejudicada nas três provas, mas principalmente nas provas mais longas (5.000 e 10.000 m).

## ► Esvaziamento gástrico

A ingestão hídrica durante o exercício permite a manutenção do volume plasmático e o fornecimento de energia – se associado a uma fonte de carboidrato – e, conseqüentemente, pode evitar a ocorrência da hipo-hidratação. No entanto, a disponibilidade dos fluidos ingeridos pode ser limitada pela taxa de esvaziamento gástrico e a absorção intestinal.

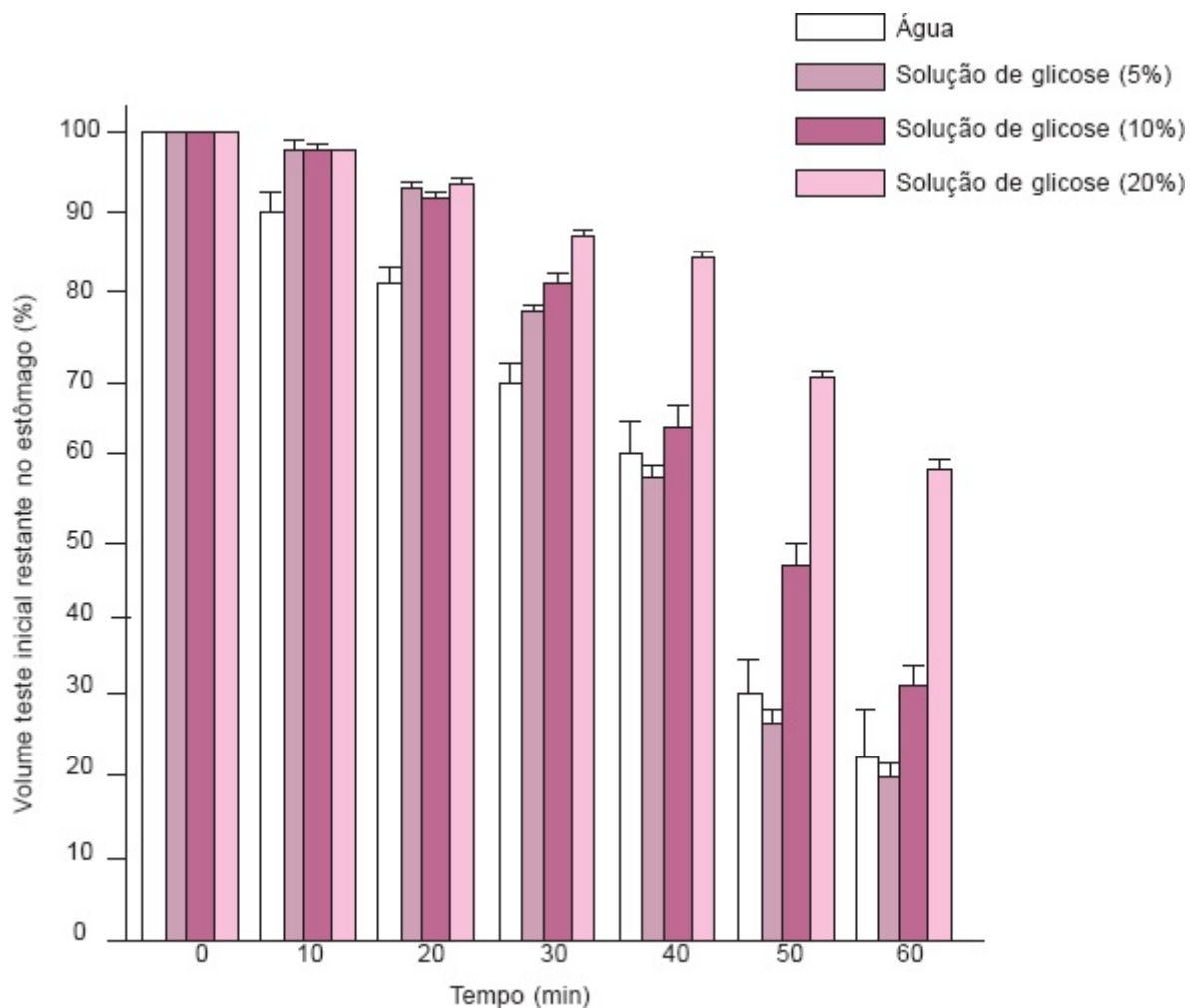
Alguns princípios básicos regulam o esvaziamento gástrico<sup>61–65</sup>:

- Volume: o aumento do volume ingerido promove o esvaziamento gástrico
- Densidade energética: o aumento da densidade energética diminui o esvaziamento gástrico proporcionalmente ao conteúdo de energia: carboidrato, lipídios, proteínas e álcool parecem exercer efeitos similares
- Osmolaridade: o aumento substancial da osmolaridade diminui o esvaziamento gástrico, porém, este efeito é pequeno em relação àquele da densidade energética
- pH: alterações elevadas a partir da neutralidade diminuem o esvaziamento gástrico
- Exercício: o exercício intenso (> 70 a 75% do  $\text{VO}_2\text{máx}$ ) diminui o esvaziamento gástrico
- Estresse: o estresse mental ou emocional diminui o esvaziamento gástrico.

Verifica-se, na Figura 14.4, a taxa de esvaziamento gástrico da água e de soluções de glicose

com diferentes concentrações<sup>62</sup>. A interação entre os dois mais significativos reguladores do esvaziamento gástrico – volume e densidade energética – é claramente observada, uma vez que o esvaziamento gástrico da água é mais rápido em relação ao de soluções contendo glicose. Pode ser constatado (aos 30 min) que o esvaziamento gástrico de todas as soluções contendo glicose é inferior ao da água, sendo a magnitude desta diferença diretamente proporcional à concentração de glicose da solução. Contudo, aos 40 min, pode-se verificar que apenas a solução contendo concentração superior a 10% de glicose – solução com 15% de glicose – apresentou esvaziamento gástrico significativamente menor em relação à água<sup>62</sup>.

A composição dos fluidos ingeridos apresenta relevante efeito sobre a taxa de esvaziamento gástrico, sendo esta menor se as soluções forem substancialmente hipertônicas em comparação à osmolaridade dos fluidos corporais, devido à diminuição do pH (acidez) e ao aumento da densidade energética. É amplamente reconhecido que o esvaziamento gástrico de soluções contendo carboidratos é menor em relação à água ou a soluções salinas isotônicas. Contudo, há dificuldades para se estabelecer em que ponto o efeito do aumento da concentração de carboidratos em soluções torna-se significativo, uma vez que a drástica redução do esvaziamento gástrico limitaria a reidratação durante o exercício<sup>61,65,66</sup>.

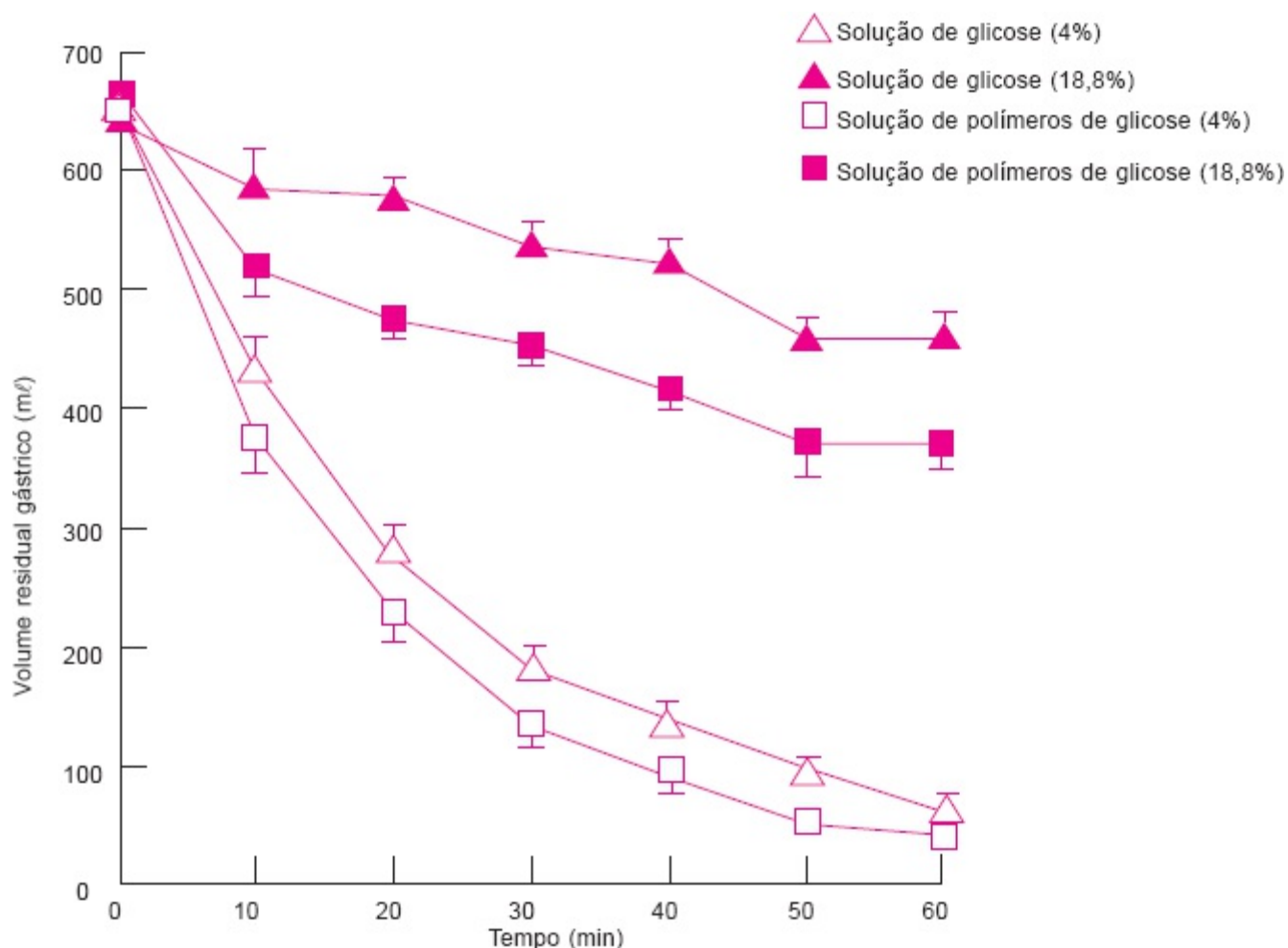


**Figura 14.4** Taxa de esvaziamento gástrico de bebidas contendo glicose *versus* água pura. As bebidas concentradas claramente esvaziam mais lentamente e não são efetivas em ofertar fluidos para o intestino delgado. Adaptada de Maughan e Leiper<sup>63</sup>.

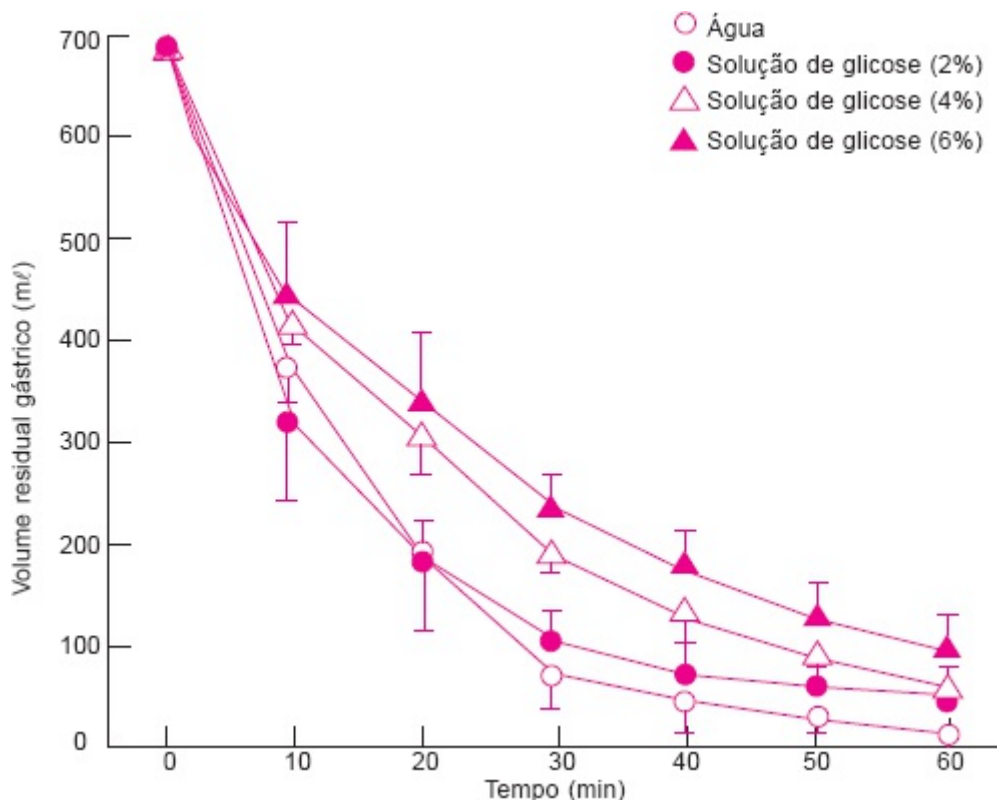
O efeito do aumento da concentração de glicose sobre a cinética de esvaziamento gástrico tem sido vastamente investigado. Diversos estudos têm verificado que soluções contendo concentração inferior a 2,5% de glicose provocaram uma taxa de esvaziamento gástrico similar àquela observada em relação à água, enquanto outros estudos observaram que soluções contendo 5% de carboidratos retardaram a taxa de esvaziamento gástrico em relação à água. Por outro lado, outros estudos verificaram que soluções contendo carboidratos em concentrações de até 7,5% acarretaram uma taxa de esvaziamento gástrico similar àquela da água. Além disso, estudos não demonstraram diferença alguma na taxa de esvaziamento gástrico entre água e bebidas contendo 10% de glicose. Parte dessas aparentes discrepâncias de resultados entre taxa de esvaziamento gástrico e concentração de carboidratos em soluções é decorrente do protocolo experimental utilizado. Muitos dos estudos anteriormente citados utilizaram o método de coleta por aspiração em tempo único e a maioria utilizou soluções contendo outras substâncias em adição à presença de carboidratos, além de uma variedade de diferentes fontes de carboidratos. Contudo, se um volume fixo de duas diferentes soluções de glicose é administrado, sendo uma diluída e outra concentrada, a taxa inicial de esvaziamento gástrico da solução diluída é mais rápida; à medida que o volume gástrico diminui, a taxa de esvaziamento gástrico é reduzida, mas este efeito é menos marcante para a solução concentrada<sup>61,62,64</sup>.

A substituição de glicose livre por maltose, sacarose ou polímeros de glicose pode favorecer o esvaziamento gástrico por meio da redução da osmolaridade da solução, ao mesmo tempo em que mantém o conteúdo total de carboidratos (Figura 14.5)<sup>52</sup>. Corroborando esse fato, Sole e Noakes<sup>67</sup> verificaram que uma solução contendo 15% de polímeros de glicose apresentou um esvaziamento gástrico mais rápido, quando comparado àquele de uma solução de mesma concentração contendo glicose livre. Contudo, nesse mesmo estudo observou-se que soluções contendo 5 ou 10% de glicose tanto na forma livre quanto na de polímeros acarretaram resultados similares quanto ao esvaziamento gástrico.

Vist e Maughan<sup>68</sup> compararam a taxa de esvaziamento gástrico de três soluções de glicose (2%, 4% e 6%) em relação à da água (Figura 14.6). O esvaziamento gástrico foi medido a cada 10 min durante 60 min, por meio do método de aspiração gástrica de dupla amostra, o qual permite que tanto o volume da solução testada quanto à secreção gástrica presente no estômago sejam medidos em cada tempo do teste. Todas as soluções apresentaram um rápido esvaziamento gástrico, todavia, a solução que continha 2% de glicose apresentou um esvaziamento similar ao da água. Após os 10 primeiros minutos de rápido esvaziamento, as soluções que continham 4% e 6% de carboidratos demonstraram uma taxa de esvaziamento significativamente inferior àquela da água. Em relação à oferta de glicose no intestino delgado, verificou-se que a solução com 6% foi superior à de 4% e esta foi superior à de 2%. Os autores concluíram que soluções contendo 2% de glicose não têm efeito sobre o esvaziamento gástrico quando comparadas à água, porém, após os 10 primeiros minutos de rápido esvaziamento gástrico, as soluções contendo concentrações  $\geq 4\%$  de glicose retardam o esvaziamento gástrico.



**Figura 14.5** A substituição de glicose na forma livre por polímeros de glicose reduz o efeito inibitório sobre o esvaziamento gástrico. Essa figura demonstra o volume total no estômago após a ingestão de 600 ml de bebidas contendo glicose ou polímeros de glicose nas concentrações de 4% e 18,8%. A diferença entre as soluções isoenergéticas é pequena, porém, torna-se significativa naquelas com alta concentração de carboidrato. Modificada de Maughan<sup>52</sup>.



**Figura 14.6** Volume total no estômago após a ingestão de 600 ml de água ou de soluções contendo 2%, 4%, ou 6% de glicose. Soluções de carboidrato diluídas esvaziam mais lentamente do que água e um conteúdo de carboidrato de 4% é suficiente para diminuir a taxa de esvaziamento. Adaptada de Vist e Maughan<sup>68</sup>.

Em resumo, o esvaziamento gástrico de líquidos é regulado por diversos fatores, dos quais os mais relevantes são o volume do conteúdo gástrico e a densidade energética e a osmolaridade da bebida consumida. O aumento do conteúdo de carboidratos de bebidas acarreta retardo do esvaziamento gástrico (Figura 14.7)<sup>56</sup>. A substituição de glicose por polímeros de glicose parece levemente aumentar a taxa de oferta de fluidos e de substratos para o intestino delgado. Além disso, outros fatores, como a carbonatação e a temperatura dos líquidos ingeridos, não parecem exercer uma relevante influência sobre a taxa de esvaziamento gástrico.

## ■ Efeito do exercício sobre o esvaziamento gástrico

O exercício físico realizado em intensidades inferiores a 70% do  $\text{VO}_2\text{máx}$  acarreta pouco ou nenhum efeito sobre a função do trato digestório; todavia, tanto o esvaziamento gástrico quanto a absorção intestinal podem ser reduzidos quando a intensidade do exercício excede este valor. Durante exercícios de alta intensidade, o curto tempo de duração impede benefícios do nutriente ingerido sobre a *performance* durante o período de exercício. Por outro lado, em situações em que os indivíduos são submetidos a exercícios intensos e de longa duração, o incentivo à ingestão de grandes volumes de fluidos tem promovido desconforto gastrointestinal e prejuízo da tolerância ao esforço físico<sup>62</sup>.

Costill e Saltin<sup>69</sup> demonstraram que 15 min de exercício (ciclismo) não tiveram efeito sobre o esvaziamento gástrico de uma solução diluída contendo glicose e eletrólitos enquanto a intensidade do exercício não foi superior a 70% do  $\text{VO}_2\text{máx}$ . Por outro lado, o exercício realizado a 80 a 90% do  $\text{VO}_2\text{máx}$  diminuiu a taxa de esvaziamento gástrico para 50% dos valores obtidos

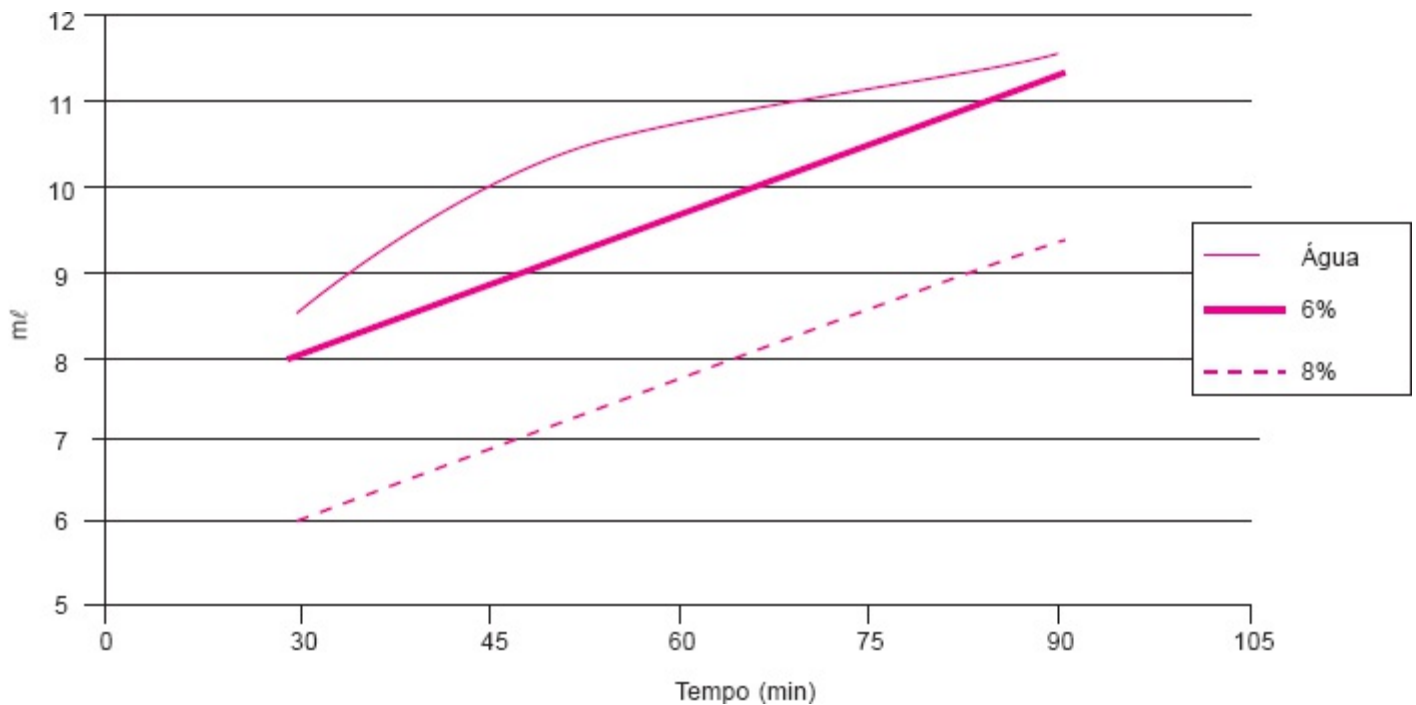


em repouso. Dentre os mecanismos pelos quais o exercício deve influenciar a função do trato digestório, citam-se o aumento da concentração sanguínea de catecolaminas e a redução da perfusão sanguínea para o leito esplâncnico durante o exercício exaustivo.

Mitchell *et al.*<sup>70</sup> verificaram o efeito de diferentes concentrações de carboidrato sobre o esvaziamento gástrico e compararam as taxas de esvaziamento gástrico, tanto no repouso quanto durante o exercício prolongado, em dez ciclistas treinados, os quais pedalarão durante 105 min a 70% do  $\text{VO}_{2\text{máx}}$ . Soluções contendo 0, 6, 12 e 18 g de carboidrato por 100 ml foram testadas. O exercício não afetou a taxa de esvaziamento gástrico de uma solução contendo 6% de carboidratos (2% de sacarose e 4% de polímeros de glicose), quando comparada aos valores de repouso. Diferentemente, as soluções contendo 12% e 18% de carboidratos demonstraram menor taxa de esvaziamento gástrico em relação à solução contendo 6% de carboidratos e à ingestão apenas de água.

Em um estudo<sup>71</sup> com ciclistas treinados, que completaram 3 h de ciclismo (60% do do  $\text{VO}_{2\text{máx}}$ ) em um ambiente quente (33°C), quatro diferentes bebidas foram ingeridas: água (A), solução de glicose a 5% (G), solução de polímeros de glicose a 5% e solução contendo 3,2% de polímeros de glicose + 1,8% de frutose (PGF), em uma taxa de 350 ml a cada 20 min (volume total de 3,15 l). O volume residual gástrico obtido ao final do exercício foi similar entre os grupos A, polímeros de glicose e PGF, enquanto aquele referente ao grupo G foi superior em relação ao grupo A. Acima de 90% do total ingerido de cada bebida foram esvaziados a partir do estômago durante as 3 h de exercício. Com uma taxa de suor média de 1,2 l/h, os ciclistas repuseram 73% do total de fluidos perdidos e tiveram apenas 1,6% de perda de massa corporal, o que demonstra que durante exercícios prolongados (ciclismo), em ambientes quentes, grandes quantidades de água ou bebidas contendo 5% de carboidrato podem ser esvaziadas do estômago, minimizando os efeitos da hipo-hidratação.

Rehrer *et al.*<sup>66</sup> estudaram um grupo de ciclistas treinados e um grupo não treinado, que foram submetidos ao mesmo protocolo de teste. A taxa de esvaziamento gástrico de três diferentes bebidas contendo carboidratos (15 g de glicose.100 ml<sup>-1</sup> [G], 15 g de maltodextrina.100 ml<sup>-1</sup> adicionada de 3 g de frutose.100 ml<sup>-1</sup> [MD], 7 g de sacarose.100 ml<sup>-1</sup> [S]) e água adoçada artificialmente foi comparada no repouso e durante o exercício (50% e 70% do  $\text{VO}_{2\text{máx}}$ ). O exercício realizado a 50% ou 70% do  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  não teve efeito significativo sobre a taxa de esvaziamento gástrico tanto em relação à água quanto em relação as soluções contendo carboidratos, apesar de ter ocorrido uma tendência de as bebidas que continham carboidrato apresentarem uma taxa de esvaziamento gástrico menor com o aumento da intensidade do exercício. Além disso, a taxa de esvaziamento gástrico e de secreção gástrica não diferiu entre os indivíduos treinados e não treinados.



**Figura 14.7** Taxas acumuladas em relação ao esvaziamento gástrico de água e de soluções com 6% e 8% de carboidratos durante o exercício. A taxa de esvaziamento gástrico da solução com 8% é significativamente menor em relação às demais bebidas. Modificada de Horswill<sup>56</sup>.

## ► Absorção intestinal

O método de escolha para a avaliação da absorção intestinal de água ou da solução a ser testada envolve a colocação de três tubos na região de interesse no lúmen intestinal. A solução-teste contém um marcador não solúvel e é perfundida por um tubo em uma taxa fixa dentro da média fisiológica de esvaziamento gástrico (5 a 15 ml/min). Uma amostra do conteúdo intestinal é aspirada por um segundo tubo a partir de um ponto 10 a 20 cm distal em relação à perfusão, o que permite analisar a alteração de composição do líquido aspirado em função da mistura da solução-teste com as secreções endógenas. A aspiração por meio de um terceiro tubo, localizado 20 a 60 cm mais distante ao longo do intestino permite avaliar o saldo de troca de soluto e água no segmento estudado<sup>62,72</sup>.

Observam-se no Quadro 14.2 os principais fatores que influenciam a absorção intestinal de fluidos: a concentração e o tipo de carboidrato; a presença de sódio; e a osmolaridade<sup>56</sup>. A absorção de água ocorre em grande parte na porção proximal do intestino delgado e, apesar do movimento da água ser um processo passivo direcionado pelos gradientes osmóticos locais, está intimamente relacionado ao transporte ativo de solutos, ou seja, a água atravessa a mucosa intestinal em ambas as direções, de acordo com o gradiente osmótico<sup>72</sup>. Por outro lado, a absorção de glicose ocorre no intestino delgado por um processo ativo, com consumo de energia ligado ao transporte de sódio. Desse modo, a taxa de captação de glicose depende das concentrações lumbais de glicose e de sódio, e as soluções diluídas contendo glicose e eletrólitos, com uma osmolaridade ligeiramente hipotônica em relação ao plasma, acarretam aumento da taxa de captação de água<sup>52,62,72</sup>.

Cabe ressaltar que soluções com elevada concentração de glicose não necessariamente promovem aumento de sua absorção em comparação a soluções mais diluídas, porém, devido à elevada osmolaridade, essas soluções acarretam um movimento de fluidos para dentro do lúmen

intestinal (Figuras 14.8 e 14.9; Quadro 14.3). Esse fato resulta em uma efetiva perda de água e agrava o quadro de desidratação preexistente. Por outro lado, outros açúcares como sacarose e polímeros de glicose podem ser substitutos da glicose sem prejudicar a absorção de glicose ou água. Todavia, a absorção de frutose não representa um processo ativo em humanos; esse monossacarídeo é absorvido mais lentamente que a glicose e promove menor captação de água<sup>61</sup>.

► **Hidratação: antes, durante e após o exercício**

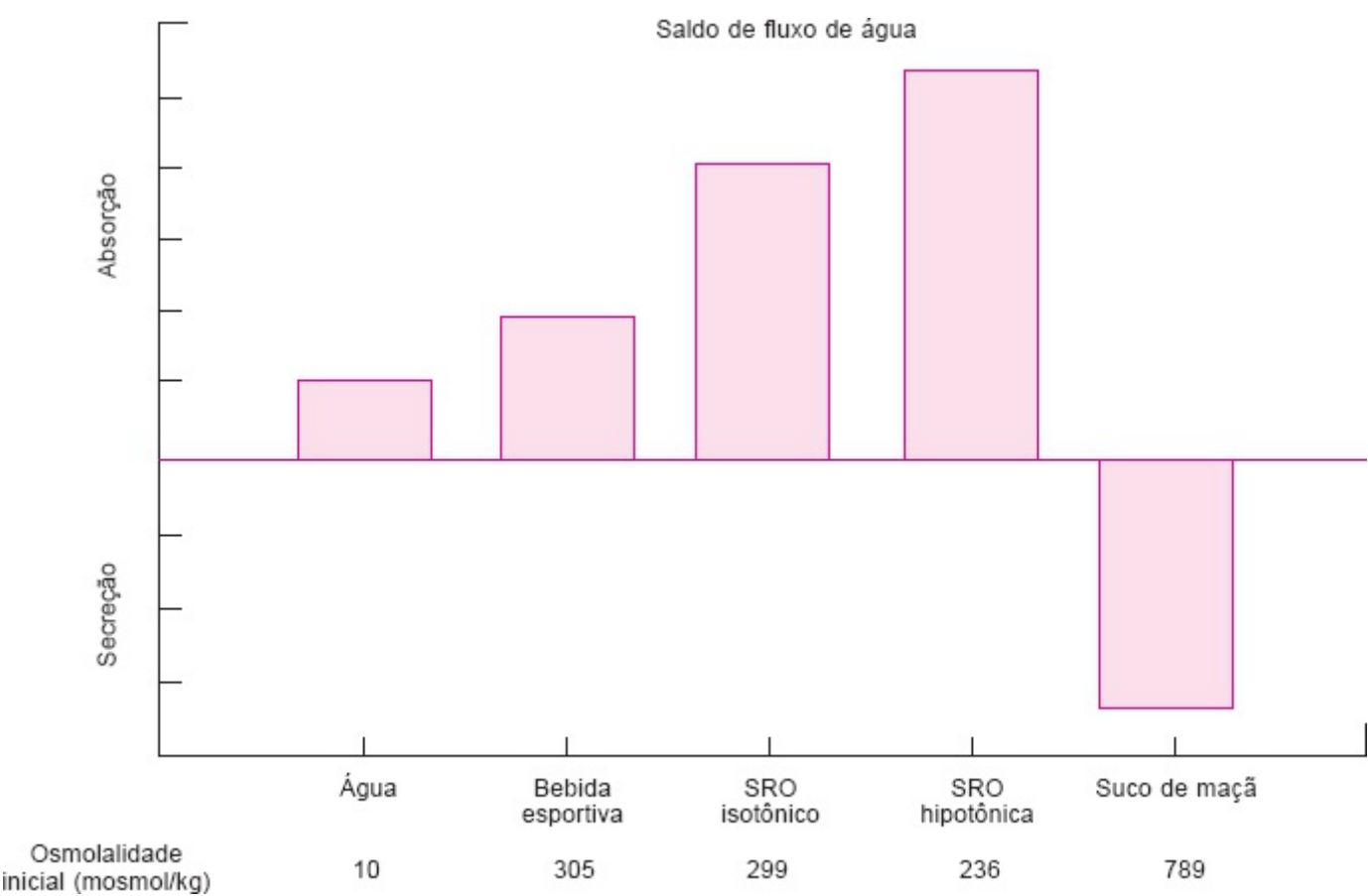
É amplamente conhecido que o desempenho físico durante a realização de exercícios prolongados em ambientes quentes é melhorado com a ingestão de água. Além disso, os estoques endógenos de carboidratos representam um substrato energético relevante durante o exercício prolongado, aliado ao fato de que a ingestão de carboidratos é benéfica para atletas de *endurance*<sup>73</sup>. Essas afirmações propiciaram o desenvolvimento de bebidas esportivas: soluções de carboidratos diluídos com a adição de eletrólitos. A justificativa de adicionar eletrólitos está relacionada, em grande parte, à sua perda pelo suor<sup>61</sup>.

Apesar de diversos estudos demonstrarem que a ingestão *ad libitum* de fluidos não ocorre rápido o suficiente para compensar a taxa de perda de suor e que maiores taxas de ingestão de fluidos são benéficas, observa-se, contudo, que atletas normalmente ingerem pequenas quantidades de fluidos durante o exercício prolongado. Desse modo, poder-se-ia questionar por que volumes maiores de fluidos não são ingeridos por indivíduos na maioria dos esportes; e quais fatores limitam a ingestão máxima de fluidos durante o exercício. Em atletas de *endurance* (corredores), a ingestão voluntária de fluidos raramente excede 0,5 ℓ por hora. Uma sensação de plenitude ou desconforto abdominal é a razão mais frequentemente citada para a incapacidade de ingestão de maiores volumes de fluidos<sup>39,51</sup>.

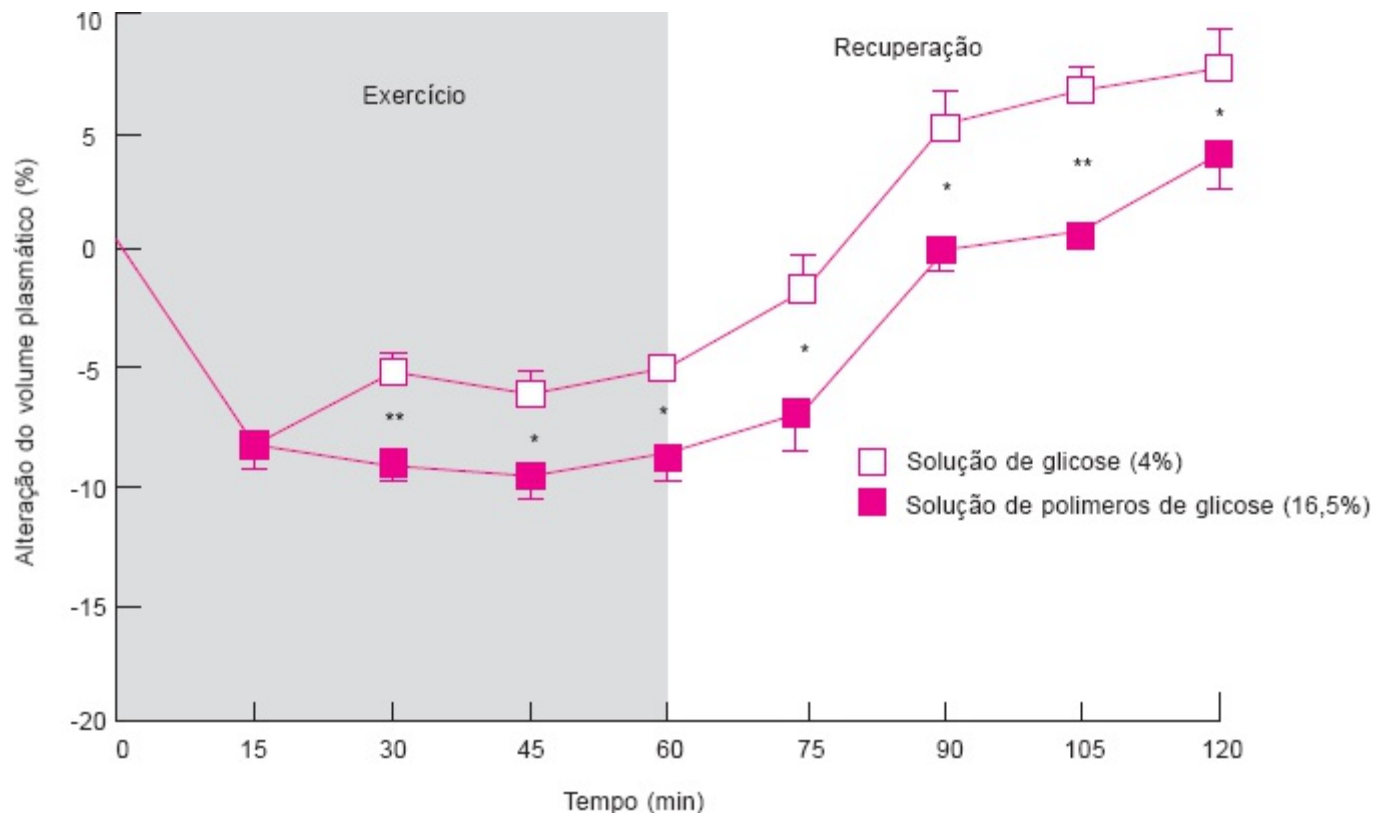
QUADRO 14.2		Fatores que influenciam a absorção intestinal de fluidos.
Fator	Descrição	Ação
Concentração do carboidrato	Média de 2,5 a 12% é encontrada em bebidas comercialmente disponíveis	Carboidratos são transportados ativamente através da mucosa intestinal. Com a saturação dos transportadores quando as concentrações de carboidratos são altas (≥ 8%), o carboidrato livre no lúmen intestinal pode interferir na absorção de fluidos
Tipo de carboidrato	Maltodextrinas, sacarose, glicose e frutose são típicas escolhas. Todavia, a solução deve conter menor quantidade de frutose (a razão molar frutose:glicose não deve exceder 1:1)	O transporte de solutos através da membrana luminal cria uma pressão osmótica que favorece a absorção de água. Polímeros de glicose não oferecem vantagens em relação à glicose livre quando ingeridos na mesma porcentagem de carboidratos
Presença de sódio	Macromineral, que é encontrado em grandes quantidades no fluido extracelular	Transportado na membrana luminal através do cotransporte sódio-glicose. A pressão osmótica resultante promove a absorção de água

Osmolaridade	Conteúdo de partículas da solução, primariamente determinada por carboidratos e eletrólitos	Por meio de um modelo de perfusão intestinal, uma média de 180 a 400 mEq/ℓ estimula taxas similares de captação de fluidos no duodeno e jejuno. A osmolaridade tem menor impacto quando múltiplos substratos estão presentes no fluido comparado quando apenas um substrato está presente
--------------	---	---

Modificado de Horswill<sup>56</sup>.



**Figura 14.8** Saldo de fluxo de água no intestino delgado proximal perfundido com água ou diferentes bebidas. As bebidas diluídas contendo carboidratos e eletrólitos promovem captação de água, com a solução de reidratação oral (SRO) sendo a mais efetiva. O suco de maçã, que apresenta uma alta osmolalidade, promove um saldo de secreção de água dentro do lúmen intestinal. Adaptada de Maughan e Leiper<sup>63</sup>.



**Figura 14.9** A ingestão de uma solução diluída contendo glicose (3,6%) e eletrólitos é mais efetiva em restaurar o volume plasmático durante e após o exercício comparada com a ingestão de igual volume de uma solução concentrada contendo polímeros de glicose (16,5%). \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ . Modificada de Maughan<sup>52</sup>.

### QUADRO 14.3

Conteúdo de carboidrato e eletrólitos de bebidas esportivas, refrigerantes, sucos e água.

Bebida	Carboidrato ( $\text{g} \cdot \ell^{-1}$ )	Sódio (mEq)	Potássio (mEq)	Osmolalidade ( $\text{mOsm} \cdot \ell^{-1}$ )
Gatorade® (pó)	60	21	3	280
Exceed®	72	10	5	250
Isostar®	73	24	4	296
Dioralyte®	16	60	20	240
Coca-cola®	107	2	0	650
Sprite®	102	5	0	695
Suco de uva	150	2	7	890
Suco de laranja	118	0,5	58	690
Água	0	Traço	Traço	10 a 20

A sensação de sede inicia o desejo de ingerir líquidos e, portanto, é relevante no controle da ingestão e do equilíbrio de fluidos. Apesar da sede não ser um indicador adequado do estado de hidratação agudo em humanos, a estabilidade geral do volume total de água indica que o desejo de beber é um potente fator regulatório por períodos prolongados<sup>57</sup>.

A regulação básica do mecanismo de sede é controlada tanto pela pressão osmótica quanto pelo volume de fluidos corporais; assim, é controlada pelos mesmos mecanismos que afetam a reabsorção de água e solutos nos rins e que controlam a pressão sanguínea central. Receptores no hipotálamo e no prosencéfalo respondem diretamente a alterações em osmolalidade, volume e pressão sanguíneos. Essas regiões do cérebro também recebem inervação aferente a partir de receptores sistêmicos que monitoram a osmolalidade e a concentração de sódio circulante e a partir de alterações na pressão e no volume sanguíneos. Alterações no equilíbrio da atividade neural nos centros de controle da sede determinam as relativas sensações de sede e saciedade e influenciam o grau de diurese<sup>52,57</sup>.

A regulação a partir do sistema nervoso central, contudo, pode não caracterizar a real necessidade biológica de água por alguma extensão e, deste modo, acarretar inapropriada ingestão de líquidos. Um aumento de 2 a 3% na osmolalidade plasmática é suficiente para provocar uma profunda sensação de sede aliada ao aumento da concentração circulante de vasopressina. Os mecanismos que respondem às alterações no volume e na pressão intravasculares parecem ser menos sensíveis do que aqueles que monitoram a osmolalidade plasmática; a sede hipovolêmica é evidente apenas após uma diminuição de 10% do volume sanguíneo. Após o desenvolvimento do déficit de água, a resposta à ingestão de líquidos em humanos geralmente consiste em um período de rápida ingestão, sendo esta superior a 50% da ingestão total. Posteriormente, esse período é seguido pelo consumo intermitente de volumes relativamente pequenos de líquidos durante um período mais prolongado<sup>13,25,36</sup>.

Cabe ressaltar que a diminuição inicial da sensação de sede ocorre antes que significativas quantidades de líquidos tenham sido absorvidas e fornecidas aos *pools* corporais. Portanto, apesar da diminuição de a osmolalidade e o aumento do volume extracelular promoverem uma redução na percepção de sede, outros fatores pré-absortivos também afetam o volume de fluido ingerido. Sinais pré-absortivos a partir de receptores na cavidade oral, no esôfago e no estômago atuam como “registradores” do volume de fluido ingerido, enquanto a distensão do estômago tende a reduzir a percepção de sede<sup>13,25,36,54</sup>.

## ■ Hidratação pré-exercício

Para um indivíduo engajado em um treinamento regular, qualquer déficit de fluidos prévio ao exercício pode potencialmente comprometer a termorregulação durante a próxima sessão de exercício. Desse modo, a reposição de fluidos após o exercício pode, frequentemente, representar a hidratação prévia da próxima sessão de exercício<sup>57</sup>.

Em indivíduos saudáveis, os rins excretam qualquer excesso de água corporal; portanto, a ingestão de fluidos em excesso antes do exercício é geralmente ineficaz em promover um estado de hiper-hidratação pré-exercício. Tentado sobrepujar esse fato, a ingestão de soluções de



glicerol tem sido investigada como um possível meio de minimizar a diurese quando um indivíduo eu-hidratado ingere excesso de água. Diversos estudos têm sugerido que a ingestão de 1 a 1,5 g de glicerol por quilograma de massa corporal, juntamente com um grande volume de água, pode aumentar significativamente a retenção de água corporal e melhorar o tempo de tolerância ao esforço físico<sup>57</sup>. Entretanto, outros estudos não têm demonstrado diferenças em relação aos parâmetros de termorregulação e de *performance* com essa intervenção<sup>74</sup>. Além disso, têm-se relatado efeitos colaterais da ingestão de glicerol, o que impossibilita a utilização dessa intervenção como um método de hiper-hidratação pré-exercício<sup>61</sup>. De fato, em um recente artigo de revisão sobre hiper-hidratação e glicerol, concluiu-se que se a eu-hidratação é mantida durante o exercício, a hiper-hidratação pré-exercício parece não ter qualquer efeito benéfico<sup>75</sup>.

A hiper-hidratação temporária também pode ocorrer quando bebidas com altas concentrações ( $> 100 \text{ mmol} \cdot \ell^{-1}$ ) de sódio são ingeridas. Todavia, existem problemas de palatabilidade com a ingestão de bebidas que apresentam elevadas concentrações de sódio, aliada à ocorrência de náuseas e vômitos com a ingestão de tabletes de sal<sup>3</sup>.

Contudo, a prática de ingerir líquidos nas horas que antecedem o exercício é efetiva em garantir o estado de eu-hidratação e evitar uma leve hipo-hidratação antes do exercício físico. As recomendações práticas do American College of Sports Medicine de ingerir 400 a 600 mL de água 2 h antes do exercício permitem tempo suficiente para que os mecanismos renais possam regular o volume e a osmolalidade em concentrações ótimas pré-exercício e, conseqüentemente, auxiliam a evitar ou retardar os efeitos prejudiciais da desidratação durante exercício<sup>3,39</sup>.

## ■ Hidratação durante o exercício

A ingestão de fluidos e a hidratação adequada durante o exercício são fundamentais durante sessões de treinamento e eventos competitivos prolongados. A ingestão de fluidos mantém a hidratação, auxilia no mecanismo de termorregulação, evita a desidratação e mantém o volume plasmático em concentrações adequadas. Em eventos que perdurem por mais de 1 h, atletas devem consumir fluidos contendo carboidratos e eletrólitos preferivelmente à água. Redução da água corporal e da disponibilidade de carboidratos, aliada ao equilíbrio inadequado de eletrólitos durante o exercício prolongado prejudicam a *performance* e podem acarretar, em algumas situações, sérios problemas médicos, como insolação<sup>61,76</sup>.

Para minimizar os efeitos deletérios da desidratação, é recomendado que as perdas de fluidos decorrentes da sudorese durante o exercício sejam repostas em uma taxa igual à taxa de sudorese, e a ingestão inadequada de fluidos pode provocar a exaustão precoce. Durante o exercício, humanos tipicamente repõem apenas dois terços da perda de água corporal por meio da ingestão voluntária de fluidos. É comum indivíduos se desidratarem em cerca de 2 a 6% em relação à sua massa corporal durante o exercício em ambientes quentes, apesar da disponibilidade de adequadas quantidades de fluidos. Contudo, em muitos eventos competitivos, o volume e a frequência da ingestão de fluidos podem ser limitados pelas regras da competição (número de períodos de descanso) ou pela disponibilidade (estações de hidratação ao longo da corrida)<sup>51,61</sup>.

Enquanto grandes volumes de fluidos ingeridos ( $\geq 1 \text{ } \ell/\text{h}$ ) são tolerados por indivíduos exercitando-se em estudos realizados em laboratórios, observações de estudos em campo indicam que a maioria dos participantes bebe quantidades inadequadas de fluidos durante a competição. Por exemplo, é comum corredores de elite ingerirem menos de 200 mL de fluidos durante eventos

de longa distância, em um ambiente frio e com duração superior a 2 h. Taxas de ingestão de fluidos são raramente superiores a 500 mL por hora e a maioria dos atletas apresenta desidratação em torno de 2 a 3 kg relativa à massa corporal em esportes como corrida, ciclismo e triatlo. Uma vez que a percepção de sede – um índice imperfeito de magnitude do déficit de fluidos – não pode ser utilizada para fornecer a completa reposição da água corporal perdida, os indivíduos que participam de provas prolongadas e intensas devem ter uma estratégia de monitoramento da perda de massa corporal e de ingestão de volumes de fluidos em taxas equivalentes às aquelas de perdas de fluidos pela sudorese<sup>51,57,61</sup>.

O desenvolvimento de bebidas esportivas com adequadas concentrações de eletrólitos e de carboidratos visa promover a manutenção da homeostase, a prevenção de lesões e a manutenção da *performance*. Além disso, a adição de carboidratos a uma bebida reidratante pode aumentar a absorção intestinal de água. Todavia, o papel principal da ingestão de carboidratos por meio de uma bebida esportiva é manter a glicemia e promover o aumento da oxidação de carboidrato durante o exercício que perdure por mais de 1 h, especialmente quando a concentração de glicogênio está baixa, e, deste modo, retardar a ocorrência de fadiga. Para manter a glicemia durante o exercício contínuo de intensidade moderada a intensa, carboidratos devem ser ingeridos durante o exercício em uma taxa de 30 a 60 g por hora. Essas quantidades de carboidratos podem ser obtidas concomitantemente à reposição de quantidades relativamente elevadas de fluidos, desde que a concentração do carboidrato na bebida esteja entre 4 e 8%. Por exemplo, se os volumes de ingestão desejados estão entre 600 e 1.200 mL por hora, a necessidade de ingestão de carboidratos pode ser alcançada com concentrações entre 4 e 8%<sup>3,51</sup>.

Cabe destacar que a ingestão de soluções contendo mais de 10% de carboidratos durante o exercício pode provocar o deslocamento de fluidos para dentro do lúmen intestinal devido a sua elevada osmolaridade, resultando em uma efetiva perda de água a partir do compartimento vascular e, conseqüentemente, exacerbando os efeitos da desidratação. Murray *et al.*<sup>77</sup> verificaram que bebidas contendo entre 8 e 10% de carboidratos retardaram o esvaziamento gástrico, reduziram a absorção de fluidos e comprometeram a função fisiológica. Todavia, foi verificado nesse estudo que bebidas contendo 6% de sacarose aumentaram a *performance* após 60 min de exercício, fato este relacionado à redução dos estoques de glicogênio muscular e hepático induzida pelo exercício prolongado.

A taxa na qual o equilíbrio de fluidos e eletrólitos é repostado também é determinada pela taxa na qual os fluidos ingeridos são esvaziados a partir do estômago e absorvidos a partir do intestino para dentro do sangue. A taxa de esvaziamento gástrico é diminuída proporcionalmente com o aumento da concentração de carboidratos acima de 8%. Quando o volume gástrico é mantido em 600 mL ou mais, a maioria dos indivíduos pode ainda esvaziar mais de 1.000 mL.h<sup>-1</sup>, quando os fluidos contêm de 4 a 8% de carboidratos na sua composição. Portanto, para promover o esvaziamento gástrico, especialmente na presença de 4 a 8% de carboidrato no fluido, é vantajoso manter grandes volumes de fluidos no estôma-go, desde que possam ser tolerados durante o exercício – por exemplo, 400 a 600 mL (Quadro 14.4)<sup>3,51</sup>.

A ingestão de água pode representar uma boa opção de reidratação para indivíduos submetidos a exercícios físicos, uma vez que é facilmente disponível, de baixo custo e ocasiona esvaziamento gástrico relativamente rápido. Todavia, para atividades prolongadas (duração > 1 h), ou para atividades de elevada intensidade, como o futebol, o basquetebol e o tênis, a ingestão isolada de água apresenta as desvantagens de não conter sódio e carboidratos e de ser insípida, favorecendo

a desidratação voluntária e dificultando o processo de equilíbrio hidreletrolítico. A desidratação voluntária é verificada, quando se compara a hidratação com água à hidratação com bebidas contendo sabor. Assim, verifica-se que o consumo voluntário de bebidas esportivas, popularmente conhecidas como isotônicos, é maior do que a água pura, em parte devido à palatabilidade<sup>57</sup>.

Em resumo, durante o exercício recomenda-se que o indivíduo inicie a ingestão de líquidos desde os primeiros 15 min e mantenha a ingestão a cada 15 a 20 min. Em relação ao volume a ser ingerido, este varia de acordo com as taxas de sudorese, ou seja, na faixa de 500 a 2.000 ml por hora. Em situações em que o exercício perdure por mais de 1 h, ou se o exercício for intenso do tipo intermitente – mesmo com menos de 1 h de duração – deve-se ingerir carboidratos na quantidade de 30 a 60 g por hora e sódio na quantidade de 0,5 a 0,7 g por litro de solução. É recomendado que a concentração do carboidrato nas bebidas esteja entre 4 e 8%. Cabe ressaltar que a ingestão voluntária de líquidos é máxima quando a bebida está refrigerada, ou seja, com temperatura entre 15 e 21°C. A escolha do sabor da bebida deve ser realizada de acordo com a preferência do indivíduo. Além disso, preferencialmente, deve ser utilizada uma mistura de glicose, frutose e sacarose; contudo, a utilização isolada de frutose pode causar distúrbios gastrintestinais<sup>3,39,51</sup>.

Os Quadros 14.5 a 14.7 apresentam propostas de formulações de bebidas tanto para o período pré-exercício quanto durante o exercício. Essas propostas foram realizadas por Gisolfi e Duchman<sup>62</sup> e são caracterizadas de acordo com a duração do evento e a intensidade do exercício.

QUADRO

14.4

Volumes de soluções para serem ingeridos a cada hora para fornecerem 30, 40, 50, 60 ou 100 g/h de carboidrato.

Concentração da bebida	Volume ingerido a cada hora para fornecer a quantidade mencionada de carboidrato					
(%)	30 g/h	40 g/h	50 g/h	60 g/h	100 g/h	
2	1.500 ml	2.000 ml	2.500 ml	3.000 ml	5.000 ml	<div>Volume excessivo</div> <div>&gt; 1.250 ml/h</div>
4	750	1.000	1.250	1.500	2.500	
6	500	667	833	1.000	1.667	
8	375	500	625	750	1.250	
10	300	400	500	600	1.000	<div>Volume adequado para a reposição hídrica</div> <div>600 a 1.000 ml/h</div>
15	200	267	333	400	667	
20	150	200	250	300	500	<div>Volume insuficiente</div>

						< 600 ml/h
50	60	80	100	120	200	

Modificado de Montain e Coyle<sup>59</sup>.

## ■ Reidratação pós-exercício

Os fatores primários que influenciam os processos de reidratação pós-exercício são o volume e a composição do fluido consumido. O volume consumido é influenciado por diversos fatores, incluindo a palatabilidade da bebida e seus efeitos sobre os mecanismos de sede<sup>59</sup>.

### Composição da bebida

A água não é a bebida ideal para reidratação pós-exercício quando a recuperação completa e rápida do equilíbrio de fluidos é necessária, assim como quando toda a ingestão está na forma líquida. Os primeiros estudos que investigaram os mecanismos de reidratação pós-exercício demonstraram que a ingestão de grandes volumes de água após a desidratação induzida pelo exercício resultou em rápida diminuição da osmolalidade e da concentração de sódio plasmáticas, acarretando uma imediata e acentuada diurese<sup>57</sup>. Nesses estudos, os indivíduos exercitaram-se por 90 a 110 min, em um ambiente quente e em uma intensidade baixa, o que acarretou um nível médio de desidratação equivalente a 2,3% da massa corporal pré-exercício e, posteriormente, os indivíduos descansaram por 1 h antes do início da ingestão de líquidos. O volume plasmático não foi restaurado até 60 min após a ingestão de água junto com placebo (cápsulas de sacarose). Por outro lado, quando cápsulas de cloreto de sódio foram ingeridas com água para a obtenção de uma solução salina com concentração de 0,45% ( $77 \text{ mmol} \cdot \ell^{-1}$ ), a restauração do volume plasmático foi completa dentro de 20 min. No grupo que ingeriu cloreto de sódio, a ingestão voluntária de fluido foi maior e o volume urinário menor, ou seja, 29% da água ingerida foi perdida na urina dentro de 3 h, em comparação com 49% no grupo que ingeriu apenas água<sup>63,78</sup>.

## QUADRO 14.5

### Necessidade de fluidos para exercícios físicos com duração $\leq 1 \text{ h}$ .

- Intensidade do exercício: 80 a 130% do  $\text{VO}_2\text{máx}$
- Finalidade principal: reposição de fluidos para atenuar o aumento agudo na temperatura interna durante o exercício de alta intensidade realizado em ambientes quentes
- Formulação proposta:
  - Pré-evento: 30 a 50 g de carboidrato
  - Durante o exercício: água
- Frequência e volume de ingestão (sujeito a marcantes diferenças interindividuais):
  - Pré-evento: 300 a 500 ml
  - Durante o exercício: 500 a 1.000 ml
- Justificativa:
  - Pré-evento:
    - Carboidratos: fornecer uma fonte exógena de glicose para aumentar a performance em eventos que provocam depleção de glicogênio em um período inferior a 1 h
    - Fluido: atenua os efeitos da desidratação durante o exercício
  - Durante o exercício:
    - Fluido: ingestão de água repõe o fluido perdido pelo suor e atenua o aumento da temperatura interna

$\text{VO}_2\text{máx}$  = consumo máximo de oxigênio. Modificado de Gisolfi e Duchman<sup>62</sup>.

Similarmente, verificou-se que a ingestão de água, após a desidratação de 4% da massa corporal induzida pelo exercício, causou significativa diminuição na osmolalidade sérica, com subsequente elevada perda urinária de água, que resultou em ausência de equilíbrio positivo de fluidos ao final de um período de 4 h de estudo. Contudo, quando uma solução contendo carboidratos e eletrólitos ( $106 \text{ g} \cdot \ell^{-1}$  de carboidratos,  $22 \text{ mmol} \cdot \ell^{-1}$  de  $\text{Na}^+$ ,  $2,6 \text{ mmol} \cdot \ell^{-1}$  de  $\text{K}^+$  e  $17,2 \text{ mmol} \cdot \ell^{-1}$  de  $\text{Cl}^-$ ) foi ingerida, o volume urinário foi menor e o equilíbrio de água corporal foi próximo àquele observado no estado pré-exercício<sup>78</sup>.

A adição de sódio a bebidas reidratantes pode, portanto, ser justificada por dois motivos. Primeiramente, o sódio estimula a absorção de glicose no intestino delgado: a absorção de água a partir do lúmen intestinal é um processo meramente passivo que é determinado em grande parte pelo gradiente osmótico local. O cotransporte ativo de glicose e sódio cria um gradiente osmótico que age para promover um saldo de absorção de água, sendo a taxa de reidratação, portanto, maior quando soluções de glicose e cloreto de sódio são consumidas em comparação à água. Segundo, a reposição das perdas de líquidos corporais decorrente do suor por meio da ingestão de água acarreta, se o volume ingerido for suficientemente elevado, um estado de hemodiluição: a diminuição na osmolalidade e na concentração de sódio no plasma que ocorre nessa situação reduz a sensação de sede e estimula a produção e a liberação de urina, podendo promover consequências potencialmente mais graves, tais como hiponatremia<sup>57,63,78,79</sup>.

## QUADRO 14.6

### Necessidade de fluidos para exercícios físicos com duração entre 1 e 3 h.

- Intensidade do exercício: 60 a 90% do  $\text{VO}_2\text{máx}$
- Finalidade principal: fornecimento de fluidos e carboidratos
- Formulação proposta:
  - Pré-evento: água
  - Durante o exercício:
    - Sódio: 10 a 20 mEq
    - Cloreto: 10 a 20 mEq
    - Carboidratos: 6 a 8%
- Frequência e volume de ingestão (sujeito a marcantes diferenças interindividuais):
  - Pré-evento: 300 a 500 mℓ de água
  - Durante o exercício: 500 a 1.000 ml/h para obtenção da necessidade de carboidratos; 800-1.600 ml/h para obtenção da necessidade de fluidos
- Justificativa:
  - Pré-evento: beber apenas água para atenuar os efeitos da desidratação durante o exercício
  - Durante o exercício:
    - Carboidratos: o exercício intenso pode depletar os estoques de glicogênio muscular e promover hipoglicemia
    - Fluidos: a taxa de sudorese é extremamente variável e depende da temperatura ambiente, da intensidade do exercício, do estado de treinamento, da aclimação ao calor e de diferenças individuais
    - Sódio: promove absorção de carboidratos e fluidos, aumenta a palatabilidade e auxilia na manutenção do volume extracelular
    - Cloreto: promove a absorção de fluidos

$\text{VO}_2\text{máx}$  = consumo máximo de oxigênio. Modificado de Gisolfi e Duchman<sup>62</sup>.

## QUADRO 14.7

### Necessidade de fluidos para exercícios físicos com duração entre 1 e 3 h.

- Intensidade do exercício: 30 a 70% do  $\text{VO}_2\text{máx}$

- Pré-evento: água
- Durante o exercício:
  - Sódio: 20 a 30 mEq
  - Cloreto: 20 a 30 mEq
  - Carboidratos: 6 a 8%
- Frequência e volume de ingestão (sujeito a marcantes diferenças interindividuais):
  - Pré-evento: 300 a 500 mL de água
  - Durante o exercício: 500 a 1.000 mL/h para obtenção da necessidade de carboidratos e de fluidos
- Justificativa:
  - Pré-evento: beber apenas água para atenuar os efeitos da desidratação durante o exercício
  - Durante o exercício:
    - Carboidratos: o exercício com duração superior a 3 h depleta os estoques de glicogênio muscular
    - Fluidos: a intensidade do exercício e a taxa de sudorese são menores durante esse tipo de exercício em comparação àqueles com duração entre 1 e 3 h
    - Sódio: promove absorção de carboidratos e fluidos, aumenta a palatabilidade e previne a hiponatremia
    - Cloreto: promove a absorção de fluidos

$VO_{2\text{máx}}$  = consumo máximo de oxigênio. Modificado de Gisolfi e Duchman<sup>62</sup>.

Em resumo, estudos relacionados ao efeito da composição da bebida ingerida pós-exercício demonstraram que o elevado volume urinário após a ingestão de grandes volumes de bebidas livres de eletrólitos não permite que indivíduos permaneçam em um estado de equilíbrio positivo de fluido por mais do que um curto período de tempo. Além disso, mantém-se melhor o volume plasmático quando eletrólitos estão presentes na bebida ingerida e esse efeito é atribuído principalmente à presença de sódio nas bebidas<sup>52,79</sup>. Desse modo, ficou demonstrado que quando um volume adequado de líquidos é consumido, a eu-hidratação é alcançada desde que a ingestão de sódio supere a quantidade perdida no suor (Figura 14.10)<sup>55</sup>.

### Volume ingerido

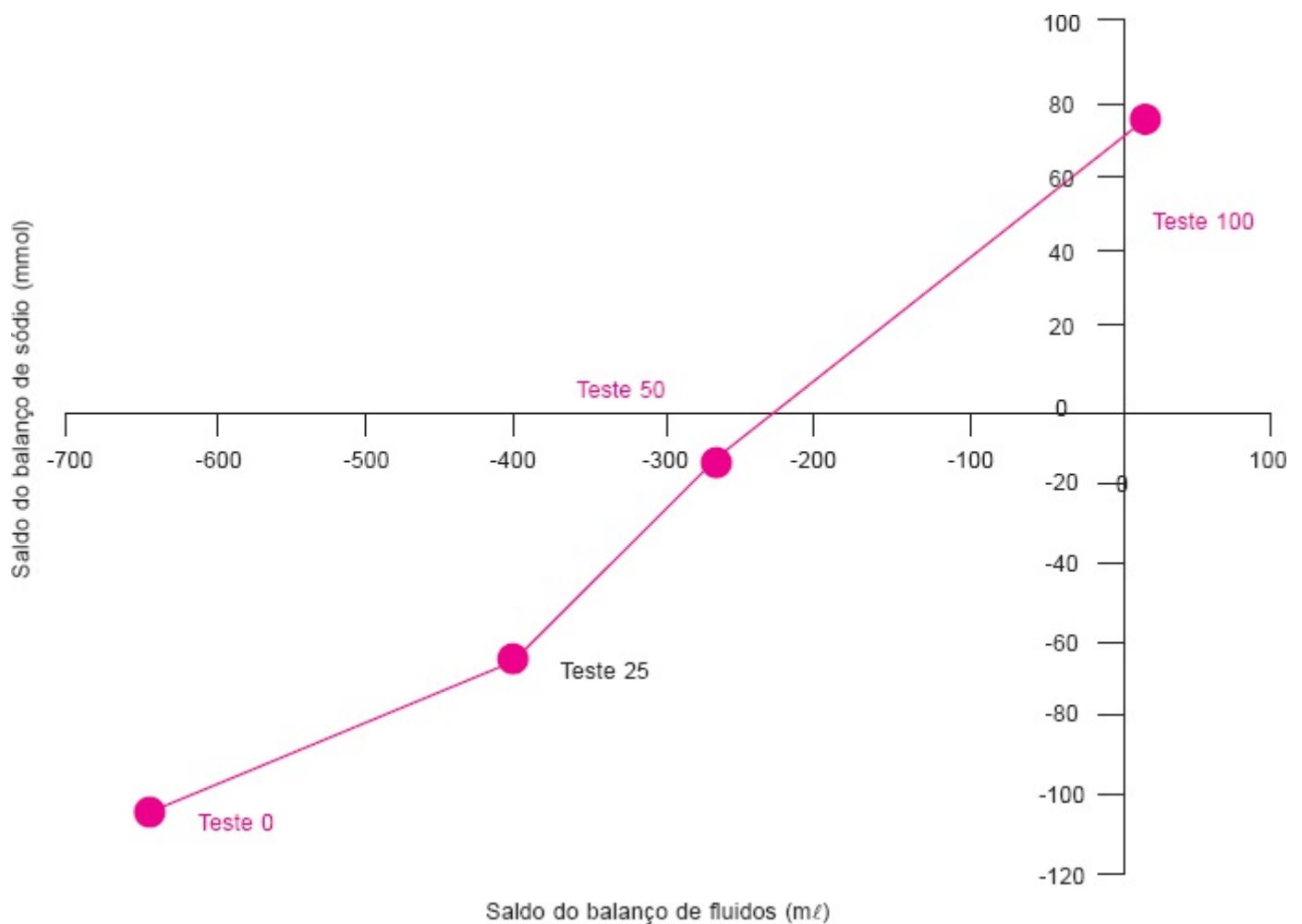
As perdas obrigatórias de urina permanecem igualmente no estado desidratado, devido à necessidade de excreção de produtos oriundos do metabolismo corporal. Consequentemente, o volume de fluido consumido após o exercício deve ser maior do que o volume de suor perdido para a obtenção de uma reidratação efetiva, o que contradiz a recomendação de que atletas devem ingerir uma quantidade de fluidos equivalente à perda de massa corporal<sup>59</sup>.

Shirreffs e Maughan<sup>55</sup> investigaram a interação entre o volume e a composição dos fluidos ingeridos em relação à capacidade de reidratação. Doze indivíduos submetidos a um protocolo de exercício (ciclismo intermitente) apresentaram ao final do teste um grau de desidratação de aproximadamente 2% da massa corporal. Posteriormente, os indivíduos consumiram quatro diferentes volumes de bebida equivalentes a 50 (A), 100 (B), 150 (C) e 200% (D) da perda de massa corporal. Para investigar a possível interação entre o volume ingerido e o conteúdo de sódio, as bebidas contendo baixa quantidade de sódio (23 mmol/L) ou moderada quantidade de sódio (61 mmol/L) também foram comparadas (Figura 14.11 A e B). Amostras de sangue e de urina foram obtidas antes e durante 7,5 h pós-exercício. A menor quantidade de urina excretada foi observada na situação A (em comparação às demais) e a maior quantidade, na situação D. Os indivíduos não retornaram ao estado eu-hidratado quando consumiram um volume equivalente ou inferior à perda de suor, independentemente da composição da bebida. Quando o volume da bebida foi equivalente a 150 ou 200% da perda de suor, os indivíduos apresentaram-se ligeiramente hipo-hidratados 6 h após a ingestão de fluidos, caso a bebida tivesse baixa concentração de sódio. Contudo, os indivíduos das situações C e D apresentaram-se hiper-

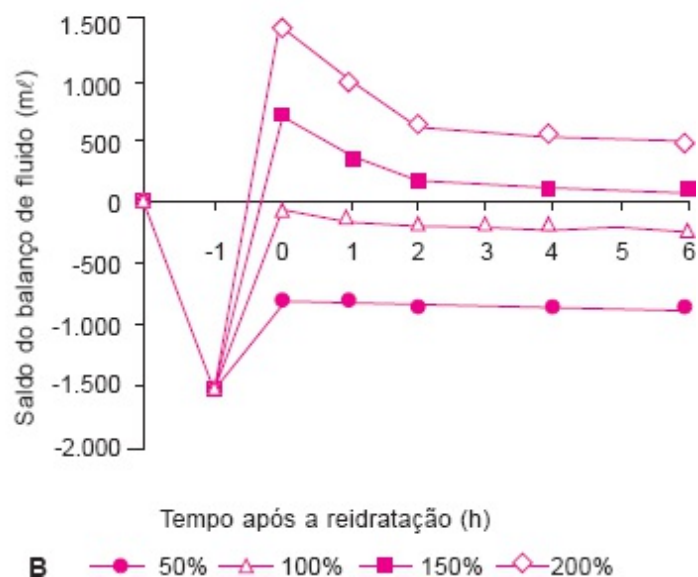
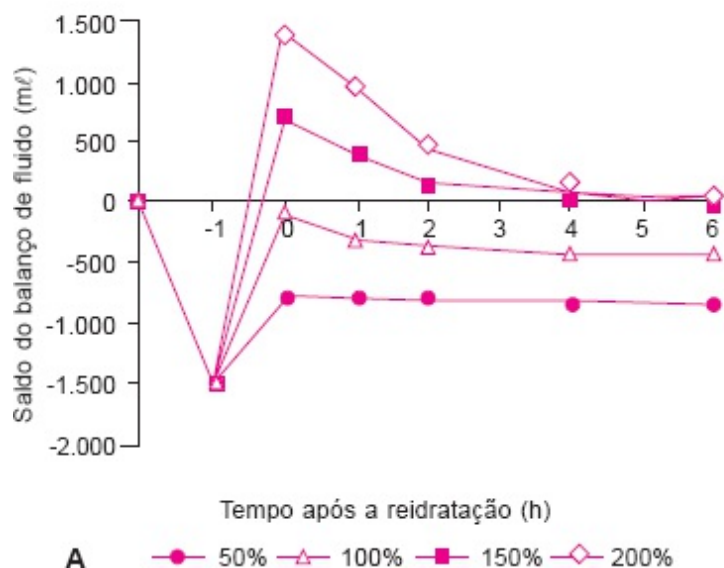


concentração de sódio. Contudo, os indivíduos das situações C e D apresentaram-se hiper-hidratados após 6 h da ingestão da bebida quando esta continha uma quantidade moderada de sódio (Figura 14.11 A e B). Esses resultados sugerem que a concentração de sódio e o volume de fluidos ingeridos interagem para influenciar o processo de reidratação pós-exercício. Desse modo, durante a recuperação, a ingestão de um volume superior àquele perdido no suor durante o exercício restaura o equilíbrio de fluidos corporais; porém, para a obtenção deste equilíbrio, é relevante que a quantidade de sódio presente na bebida seja adequada.

Em resumo, durante a reidratação pós-exercício, o indivíduo deve ingerir uma quantidade de fluidos equivalente a 150% do peso perdido. Esse valor compensa as perdas urinárias, as quais podem induzir hipo-hidratação quando apenas 100% de fluido – equivalente à perda de peso – são ingeridos.



**Figura 14.10** Saldo do equilíbrio de sódio *versus* o saldo de equilíbrio de fluidos 6 h após o final do período de reidratação. Bebidas, em um volume equivalente a 150% da perda de suor, contendo 0 mmol. $\ell^{-1}$ , 25 mmol. $\ell^{-1}$ , 50 mmol. $\ell^{-1}$  e 100 mmol. $\ell^{-1}$  de sódio (teste 0, 25, 50 e 100, respectivamente) foram consumidas após o exercício. Seis horas após a reidratação, o equilíbrio de água é mantido apenas quando a ingestão de sódio é superior à perda de sódio pelo suor. Modificada de Shirreffs e Maughan<sup>55</sup>.



**Figura 14.11 A e B.** Saldo do equilíbrio de fluidos *versus* o tempo. O volume de bebida consumido foi equivalente a 50, 100, 150 ou 200% da perda de suor. O saldo de equilíbrio de fluido igual a zero representa o estado eu-hidratado. A hipo-hidratação moderada ocorreu 6 h após a reidratação, quando um grande volume de bebida com baixa concentração de sódio (23 mmol/ℓ) foi consumido; porém, com o mesmo volume, a hiper-hidratação foi obtida com a bebida contendo elevado teor de sódio (61 mmol/ℓ). Modificada de Shirreffs e Maughan<sup>55</sup>.

### Consumo de alimentos e fluidos

Maughan *et al.*<sup>64</sup> investigaram os efeitos da reidratação pós-exercício apenas com ingestão de fluidos ou por meio da ingestão de uma refeição e de fluidos. Oito voluntários saudáveis foram desidratados em 2,1% da massa corporal por meio de um protocolo de ciclismo intermitente em ambiente quente. Posteriormente, os indivíduos consumiram uma refeição sólida que forneceu 15 kcal/kg de massa corporal (53% de carboidratos, 28% de lipídios, 19% de proteína; 0,496 mmol/kcal de  $\text{Na}^+$ , 0,256 mmol/kcal  $\text{K}^+$ ), adicionada de água flavorizada (1 mmol/ℓ de  $\text{Na}^+$ , 0,4 mmol/ℓ de  $\text{K}^+$ , 1 mmol/ℓ de  $\text{Cl}^-$ ) ou uma bebida esportiva (21 mmol/ℓ de  $\text{Na}^+$ , 3,4 mmol/ℓ de  $\text{K}^+$ , 12 mmol/ℓ de  $\text{Cl}^-$ ). A ingestão de água foi equivalente a 150% da perda de massa corporal em ambos os grupos. Seis horas após o final da ingestão, tanto da refeição adicionada de fluidos (R) quanto da ingestão isolada de fluidos (F), verificou-se que o volume de urina produzido foi aproximadamente 300 ml menor no grupo R em relação ao grupo F. A desidratação resultou em diminuição de 5,2% do volume plasmático em todos os grupos, enquanto após a reidratação houve o aumento do volume plasmático em ambos os grupos (11,7% e 13,2% para os grupos R e F, respectivamente). A quantidade de água consumida em ambos os grupos foi igual, porém, o grupo R ingeriu uma quantidade maior de eletrólitos (63 mmol/ℓ de  $\text{Na}^+$  e 21,3 mmol/ℓ de  $\text{K}^+$ ) em relação ao grupo F (42 mmol/ℓ de  $\text{Na}^+$  e 6,8 mmol/ℓ de  $\text{K}^+$ ). Assim, conclui-se que a maior eficácia do grupo R em restaurar o equilíbrio de fluidos corporal foi em decorrência do maior conteúdo de eletrólitos ingeridos, o que promoveu menor produção de urina.

### Palatabilidade da bebida e ingestão voluntária de fluidos

Em um estudo<sup>55</sup> foi avaliado o efeito da palatabilidade, juntamente com o conteúdo de solutos, de bebidas utilizadas para promover a reidratação em indivíduos que se exercitaram em ambiente quente até ocorrer a perda de 2,1% da massa corporal. Durante o período de 2 h pós-exercício, os

indivíduos puderam beber, à vontade, uma das quatro diferentes bebidas: solução de reidratação oral (SRO) (utilizada para tratamento de diarreia), água carbonatada, bebida esportiva, ou uma mistura de suco de laranja e limonada. Cabe ressaltar que as quatro bebidas foram oferecidas em ocasiões diferentes. Os indivíduos beberam um maior volume da bebida esportiva (2.492 mL) e da mistura de suco de laranja e limonada (2.488 mL) em relação às outras duas bebidas (água carbonatada [1.750 mL] e SRO [1.796 mL]), demonstrando a preferência dos indivíduos de acordo com a palatabilidade das bebidas. Cabe ressaltar que a quantidade de urina liberada foi maior quando os indivíduos ingeriram as bebidas com baixa quantidade de eletrólitos (bebida esportiva e mistura de suco de laranja e limonada) e menor quando os indivíduos ingeriram a SRO. Esses resultados demonstram a importância da palatabilidade em promover o aumento do consumo e também confirmam que o conteúdo de eletrólitos moderadamente elevado em bebidas é essencial para que o fluido ingerido seja retido no organismo. Contudo, os benefícios decorrentes da maior ingestão de bebidas mais palatáveis foram perdidos devido à maior produção de urina. Por fim, a água carbonatada foi a bebida menos efetiva, com baixa ingestão e perda relativamente alta na urina.

## ► Considerações finais

Exercícios ou sessões de treinamentos prolongados em ambientes quentes, quentes e úmidos ou frios desafiam as funções fisiológicas. Desidratação, termorregulação, equilíbrio de fluidos, reidratação, alterações de eletrólitos, volume plasmático e alterações cardiovasculares, dentre outros fatores, acompanham a maioria das atividades físicas, exercícios, treinamentos e competições. Esse fato é especialmente verdadeiro durante o exercício de *endurance* prolongado e em competições. A perda de fluidos inerentemente acarreta diminuição da *performance*, principalmente se o exercício é realizado em ambiente quente. Desse modo, é recomendado que todos os indivíduos que se exercitam, treinam e/ou competem se esforcem para se reidratar e repor fluidos e eletrólitos que tenham sido perdidos durante o exercício, principalmente aqueles perdidos por meio do suor. A manutenção do estado de hidratação adequado não é apenas uma necessidade fisiológica, mas também proporciona vantagens em relação à *performance*, ao mesmo tempo em que reduz os riscos de problemas médicos ou de lesões decorrentes da hipo-hidratação.

## ► Referências bibliográficas

1. Strange K. Cellular volume homeostasis. *Advances in physiology. Education*. December, 2004;28(4):155-9.
2. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(suppl.):564S-572S.
3. Coyle EF. Fluid and fuel intake during exercise. *Journal of Sports Science*. 2004;22(1):39-55.
4. Incledon T. Regulation of cell size via hydration status. In: Antonio J, Stout JR. *Sports supplements*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Cap. 10, part II, p. 226-37.
5. Pivarnik JM, Palmer RA. Equilíbrio hidroeletrólítico durante o repouso e o exercício. In: Wolinsky I, Hickinson Jr. JF (eds.). *Nutrição no exercício e no esporte*. Tradução: Maria Cleusa M. Goes; Paulo Marcos Oliveira. 2. ed. São Paulo: Editora Roca; 1996 (p. 265-83).
6. Martin AD, Daniel MZ, Drinkwater DT et al. Adipose tissue density, estimate adipose lipid fraction and whole body adiposity in male cadavers. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Hampshire. 1994;18:79-83.

7. Visser M, Gallagher D, Deurenberg P et al. Density of fat-free mass: Relationship with race, age and level of body fatness. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, Bethesda. 1997;272(5):E781-787.
8. Ritz P. Body water spaces and cellular hydration during healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May, 2000;904:474-83.
9. Jeukendrup A, Gleeson M. Water requirements and fluid balance. In: Jeukendrup A, Gleeson M. *Sport nutrition: an introduction to energy production and performance*. Champaign: Human Kinetics; 2004. Cap. 8, p. 169-98.
10. Neuffer PD, Sawka MN, Young AJ et al. Hypohydration does not impair skeletal muscle glycogen resynthesis after exercise. *Journal of Applied Physiology*, Washington. 1991;70(4):1490-4.
11. Ma J, Betts NM. Hydration. In: Antonio J, Stout JR (eds.). *Sports supplements*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Cap. 10, part I, p. 210-26.
12. Senay Jr. LC, Pivarnik JM. Fluid shift during exercise. *Exercise in Sports Science Reviews*, New York. 1985;13:335-88.
13. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10. ed. Philadelphia: Saunders; 2000 (1064 p.).
14. McDowell LR. *Minerals in animal and human nutrition*. San Diego: Academic Press; 1992 (524 p.).
15. Wrong O. Water and monovalent electrolytes. In: Garrow JS, James WPT, Ralph A (eds.). *Human nutrition and dietetics*. London: Churchill Livingstone; 2000. Cap. 10, p. 149-63.
16. Lehninger A. Membranas biológicas e transporte. In: Lehninger A. *Princípios de bioquímica*. Tradução: Arnaldo Antônio Simões, Wilson Roberto Navega Lodi. 2. ed. São Paulo: Sarvier; 1995. Cap. 10, p. 200-22.
17. Whitney E, Rolfes SR. Water and major minerals. In: Whitney E, Rolfes SR. *Understanding nutrition*. 10. ed. Belmont: Thomson Wadsworth; 2005. Cap. 12, p. 394-435.
18. Kleiner SM. Water: an essential but overlooked nutrient. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago. 1999;99(2):200-7.
19. Hoyt RW, Honig A. Environmental influences on body fluid balance during exercise: altitude. In: Buskirk ER, Puhl SM (eds.). *Body fluid balance: exercise and sport*. Boca Raton: CRC Press; 1996. Cap. 9, part II, p. 183-96.
20. Jeukendrup A, Gleeson M. Fuel sources for muscle and Exercise metabolism. In: Jeukendrup A, Gleeson M. *Sport nutrition: an introduction to energy production and performance*. Champaign: Human Kinetics; 2004. Cap. 2, p. 31-60.
21. Zambraski EJ. The kidney and body fluid balance during exercise. In: Buskirk ER, Puhl SM (eds.). *Body fluid balance: exercise and sport*. Boca Raton: CRC Press; 1996. Cap. 4, part I, p. 75-95.
22. Montain SJ et al. Physiological tolerance to uncompensable heat stress: effects of exercise intensity, protective clothing, and climate. *Journal of Applied Physiology*, Washington. 1994;77(1):216-22.
23. Sawka MN, Latzka WA, Matott RP et al. Hydration effects on temperature regulation. *International Journal of Sports Medicine*, Thieme. June, 1998;19(suppl. 2):108S-110S.
24. Godek SF, Bartolozzi AR, Godek JJ. Sweat rate and fluid turnover in American football players compared with runners in a hot and humid environment. *British Journal of Sports Medicine*. April, 2005;39(4):205-11.
25. Francesconi RP, Sawka MN, Pandolf KB et al. Plasma hormonal responses at graded hypohydration levels during exercise-heat stress. *Journal of Applied Physiology*. 1985;59(6):1855-60.
26. Johnson AK. Brain mechanisms in the control of body fluid homeostasis. In: Gisolfi CV, Lamb DR (eds.). *Perspectives in exercise science and sports medicine*. vol. 3. Fluid homeostasis during exercise. Carmel (IN): Benchmark Press; 1990 (p. 347-424).
27. Rehrer NJ. Fluid an electrolyte balance in ultra-endurance sport. *Sports Medicine*, Auckland. 2001;31(10):701-15.

28. Maresh CM, Gabaree-Boulant CL, Armstrong LE et al. Effect of hydration status on thirst, drinking, and related hormonal responses during low-intensity exercise in the heat. *Journal of Applied Physiology*. 2004;97:39-44.
29. Maughan RJ, Nadel ER. Temperature regulation and fluid and electrolyte balance. In: Maughan RJ (ed.). *Nutrition and Sport*. London: Blackwell Science; 2000. Cap. 15, part I, p. 203-15.
30. American College of Sports Medicine. American College Sports Medicine clarifies indicators for fluid replacement. News Release, Indianapolis, Feb. 12, 2004. Disponível em: <http://www.acsm.org/publications/newsreleases2004/fluidreplac021204.htm>. Acesso em 15/11/2004.
31. Maughan RJ, Merson SJ, Broad NP et al. Fluid and electrolyte intake and loss in elite soccer players during training. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, Champaign. 2004;14(3):333-46.
32. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. National Academy Press; 2004. Disponível em: <http://books.nap.edu/catalog/10925.html>. Acesso em 04/01/2005.
33. Glesson M. Temperature regulation during exercise. *International Journal of Sports Medicine*, Thieme. 1998;19(suppl. 2):S96-S99.
34. Coris EE, Ramirez AM, Van Durme DJ. Heat illness in athletes – the dangerous combination of heat, humidity and exercise. *Sports Medicine*, Auckland. 2004;34(1):9-16.
35. Moran DS, Mendal L. Core temperature measurement – methods and current insights. *Sports Medicine*, Auckland. 2002;32(14):879-85.
36. Brooks GA et al. Exercise in the heat and cold. In: Brooks GA et al. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. 3. ed. California: Mayfield; 2000 (p. 476-503).
37. Gavin TP. Clothing and thermoregulation during exercise. *Sports Medicine*, Auckland. 2003;33(13):941-7.
38. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Termorregulação durante o exercício, equilíbrio hídrico e reidratação. In: McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Nutrição para o desporto e o exercício*. Tradução: Carma Heloísa Neves Coutinho, Giuseppe Taranto. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001 (p. 252-79).
39. Convertino VA, Armstrong LE, Coyle EF et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1996;28(1):i-vii.
40. Pereira LO, Marquezi ML, Lancha Jr. AH. Reposição Hídrica. In: Pereira LO, Marquezi ML, Lancha Jr. AH. *Nutrição e metabolismo aplicados a atividade motora*. São Paulo: Atheneu; 2001. Cap. 5, p. 95-130.
41. Brown SL, Banister EW. Thermoregulation during prolonged actual and laboratory-stimulated bicycling. *European Journal of Applied Physiology*, Berlin. 1985;54:125-30.
42. Shapiro Y, Moran D, Epstein Y. Acclimatization strategies-preparing for exercise in the heat. *Journal of Sports Medicine*, Thieme. 1998;19(Suppl. 2):S161-S163.
43. Reilly T, Drust B, Gregson W. Thermoregulation in elite athletes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2006;9(6):666-71.
44. Voltaire B, Galy O, Coste O et al. Effect of fourteen days of acclimatization on athletic performance in tropical climate. *Canadian Journal of Applied Physiology*, Champaign. 2002;27(6):551-62.
45. Hue O, Voltaire B, Galy O et al. Effects of 8 days acclimation on biological and performance response in a tropical climate. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, Torino. 2004;44(1):30-7.
46. Nielsen B. Olympics in Atlanta: a fight against physics. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, Hagerstown. June, 1996;28(6):1731-9.
47. Voltaire B, Berthouze-Aranda S, Hue O. Influence of a hot/wet environment on exercise performance in natives to tropical climate. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, Minneapolis. September, 2003;43(3):306-11.
48. Inbar O et al. Comparison of thermoregulatory responses to exercise in dry heat among prepubertal boys, young adults and older males. *Experimental Physiology*, Cambridge. 2004;89(6):691-700.

49. Kenney WL, Mance TA. Invited review: aging and human temperature regulation. *Journal of Applied Physiology*, Washington. 2003;95(6):2598-603.
50. Cheuvront SN, Haymes EM. Thermoregulation and marathon running: biological and environmental influences. *Sports Medicine*. 2001;31(10):743-62.
51. Coyle EF, Montain SJ. Carbohydrate and fluid ingestion during exercise: are there trade-offs? *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1992;24(6):671-8.
52. Maughan RJ. *Nutrition and sport*. 1. ed. London: Blackwell Science; 2000 (680 p.).
53. Noakes TD. Fluid replacement during exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 1993;21:297-330.
54. Sawka MN. Physiological consequences of hypohydration: exercise performance and thermoregulation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1992;24(6):657-70.
55. Shirreffs SM, Maughan RJ. Rehydration and recovery of fluid balance after exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2000;28(1):27-32.
56. Horswill CA. Effective fluid replacement. *International Journal of Sport Nutrition*. 1998;8(2):175-95.
57. Wang Z et al. Hydration of fat-free body mass: new physiological modeling approach. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, Bethesda. June, 1999;276:E995-E1003.
58. Febbraio MA. Does muscle function and metabolism affect exercise performance in the heat? *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2000;28(4):171-6.
59. Montain SJ, Coyle EF. Influence of graded dehydration on hyperthermia and cardiovascular drift during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1992;73(4):1340-50.
60. Armstrong LE, Costill DL, Fink WJ. Influence of diuretic-induced dehydration on competitive running performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1985;17:456-61.
61. Gonzalez-Alonso J, Heaps CL, Coyle EF. Rehydration after exercise with common beverages and water. *International Journal of Sports Medicine*. 1992;13(5):399-406.
62. Gisolfi CV, Duchman SM. Guidelines for optimal replacement beverages for different athletic events. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1992;24(6):679-87.
63. Maughan RJ, Leiper JB. Limitations to fluid replacement during exercise. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1999;24(2):173-87.
64. Maughan RJ, Leiper JB, Shirreffs SM. Factors influencing the restoration of fluid and electrolyte balance after exercise in the heat. *British Journal of Sports Medicine*. 1997;31(3):175-82.
65. Murray R et al. A comparison of the gastric emptying characteristics of selected sports drinks. *International Journal of Sports Medicine*. 1999;9(3):263-74.
66. Rehrer NJ et al. Gastric emptying, absorption, and carbohydrate oxidation during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1992;72(2):468-75.
67. Sole CC, Noakes TD. Faster gastric emptying for glucose-polymer and fructose solutions than for glucose in humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1989;58(6):605-12.
68. Vist GE, Maughan RJ. Gastric emptying of ingested solutions in man: effect of beverage glucose concentration. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1994;26(10):1269-73.
69. Costill DL, Saltin B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1974;37:679-83.
70. Mitchell JB et al. Gastric emptying: influence of prolonged exercise and carbohydrate concentration. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1989;21(3):269-74.
71. Ryan AJ et al. Gastric emptying during prolonged cycling exercise in the heat. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1989;21(1):51-8.
72. Schedl HP, Maughan RJ, Gisolfi CV. Intestinal absorption during rest and exercise: implications for formulating an oral rehydration solution (ORS). *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1994;26(3):267-



73. Wong SH, Williams C, Adams N. Effects of ingesting a large volume of carbohydrate-electrolyte solution on rehydration during recovery and subsequent exercise capacity. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2000;10(4):375-93.
74. Inder WJ, Swanney MP, Donald RA. The effect of glycerol and desmopressin on exercise performance and hydration in triathletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1998;30(8):1263-9.
75. Shirreffs SM, Armstrong LE, Cheuvront SN. Fluid and electrolyte needs for preparation and recovery from training and competition. *Journal of Sports Science*. 2004;22(1):57-63.
76. Von Duvillard SP et al. Fluids and hydration in prolonged endurance performance. *Nutrition*. 2004;20(7-8):651-6.
77. Murray R et al. Carbohydrate feeding and exercise: effect of beverage carbohydrate content. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1989;59(1-2):152-8.
78. Hargreaves M et al. Influence of sodium on glucose bioavailability during exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1994;26(3):365-8.
79. Hsieh M. Recommendations for treatment of hyponatraemia at endurance events. *Sports Medicine*. 2004;34(4):231-8.



## Avaliação Nutricional no Esporte



**15** Técnicas de Avaliação de Componentes Corporais

**16** Exames Laboratoriais no Esporte



# Técnicas de Avaliação de Componentes Corporais

João Fernando Laurito Gagliardi, Adriano Eduardo Lima-Silva e Rômulo Bertuzzi



## ► Introdução

Este capítulo propõe-se a discutir diferentes estratégias de determinação de componentes corporais e outras maneiras de análise de avaliação morfológica, procurando apresentar pressupostos, aplicações e respectivas limitações, oferecendo argumentos para uma análise mais crítica por parte do leitor.

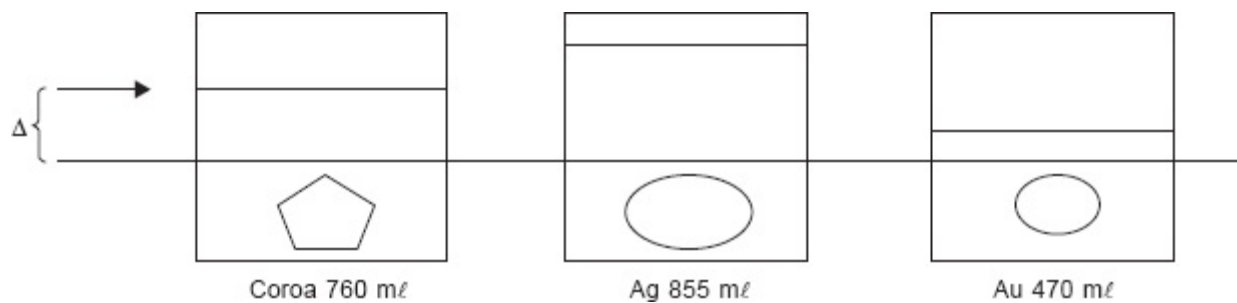
Dentre os diversos componentes sempre houve um interesse maior na estimativa do percentual de gordura, por estar intimamente relacionado à saúde, sendo seu excesso um agente potencializador de diferentes doenças conhecidas como hipocinéticas, além de sua relação com o desempenho. As formas normalmente adotadas em campo para estimativa do percentual de gordura (impedância bioelétrica e antropometria) foram validadas a partir do fracionamento do corpo em dois compartimentos (gordura e massa livre de gordura) utilizando-se a densimetria (carregando, portanto, os erros desta técnica). Além dessas possibilidades, diversos centros utilizam a absorvometria por raios X de dupla energia (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) como estratégia de tal estimativa. Tais estratégias estão descritas a seguir.

## ► Densimetria

Assume-se ainda nos dias de hoje a densimetria como técnica-padrão (*gold standard*) na estimativa da gordura corporal quando se pensa em fracionar o corpo em dois compartimentos.

Também em modelos múltiplos a densimetria é um dos componentes considerados. A lógica dessa técnica está baseada no Princípio de Arquimedes, que 250 anos a.C. a postulou. Na época, o Rei Hieron (Siracusa) requisitou a Arquimedes que analisasse uma coroa para determinar se esta havia sido feita de ouro puro ou a partir de uma liga de ouro e prata. A solução dada foi mergulhar em recipientes com mesma quantidade de água (Figura 15.1) a coroa, uma massa equivalente de ouro (Au) e igual massa de prata (Ag)<sup>1,2</sup>.

Uma vez que a coroa deslocou uma quantidade de água intermediária à deslocada pela prata e pelo ouro, concluiu-se que a coroa era uma liga de ouro e prata. Conhecidos os volumes, foi possível determinar as proporções dos metais analisados<sup>1,2</sup>.



**Figura 15.1** Volume de água deslocado ao se colocar a coroa, massa equivalente de prata (Ag) e de ouro (Au). Adaptada de Brodie<sup>1</sup> e Brodie<sup>2</sup>.

Ao se dividir o corpo em dois compartimentos (gordura e massa livre de gordura), supondo conhecidas as densidades de tais compartimentos (este é o pressuposto questionável da técnica), poder-se-ia estimar as proporções de cada um a partir da densidade do indivíduo avaliado<sup>1,2</sup>.

A densidade expressa a razão entre a massa e o volume que um corpo ocupa. A massa é obtida pela pesagem simples do indivíduo, enquanto o volume pode ser calculado a partir de três possibilidades: deslocamento de água, pesagem hidrostática e pletismografia. O deslocamento de água supostamente seria a técnica mais simples, porém, requer que o indivíduo fique submerso até que o movimento da água se estabilize, o que nem sempre é possível. Além disso, haveria necessidade de um tanque com pequena superfície e graduado com grande precisão. Ainda assim, teria que se descontar o volume residual e o volume gastrointestinal (supostamente próximo a 0,1 l)<sup>1,2</sup>.

Com tantos inconvenientes, opta-se por estimar tal volume a partir do peso subaquático (pesagem hidrostática), assumindo que o volume de um corpo é dado pela diferença entre sua massa medida fora da água e dentro da mesma (corrigida pela densidade do líquido). Também aqui se deve considerar o volume residual e o volume gastrointestinal. Existem tabelas para estimativa da densidade da água a partir da temperatura desta. Como o indivíduo deve fazer uma inspiração máxima antes de submergir para leitura do peso e isto nem sempre acontece, sugere-se que se realize de 8 a 12 tentativas assumindo-se que os maiores valores representem uma situação mais próxima da ideal<sup>1,2</sup>.

Equação do cálculo de densidade corporal a partir da pesagem subaquática:

$$\text{Densidade corporal} = (\text{MC}) : [(\text{MC} - \text{massa submersa}) : (\text{densidade da água}) - (\text{VR} + \text{VGI})]$$

Em que MC = massa corporal (kg); VR = volume residual (l); e VGI = volume gastrointestinal

(1)<sup>1</sup>.

A terceira estratégia, bem mais recente, foi proposta em 1994 a partir da comercialização da câmara pletismográfica BOD POD<sup>®</sup>. Moldada em fibra de vidro, possui uma janela de acrílico com a intenção de minimizar o desconforto de se estar preso dentro dela. Tal câmara possui um medidor interno de pressão e estima o volume do indivíduo avaliado a partir da lei dos gases proposta por Boyle, que afirma que em ambiente fechado e com a temperatura controlada, o produto do volume pela pressão permanece constante ( $P_1.V_1 = P_2.V_2$ ). A pessoa deve respirar normalmente dentro da câmara, sendo tal técnica passível de ser aplicada com relativa precisão em indivíduos de diferentes idades (inclusive crianças) e tamanhos (atletas, obesos e crianças). Sugere-se que o avaliado esteja em trajes e banho, usando inclusive touca de natação. O procedimento é rápido (4,5 min), seguro, preciso e supostamente menos traumático do que a pesagem hidrostática, considerada até então como a melhor alternativa de estimativa da densidade corporal<sup>3,4</sup>. Como inconveniente, o equipamento apresenta um custo elevado e pessoas que sofrem de claustrofobia terão provavelmente dificuldades em realizar a medição.

Como dito anteriormente, a maior crítica à técnica não é exatamente a estimativa da densidade do indivíduo, mas assumir que a densidade da massa livre de gordura seja constante em grande parcela da população. Ou seja, o pressuposto da técnica densimétrica é assumir como conhecidas as densidades da massa livre de gordura e da gordura corporal (normalmente, sugere-se  $1,1 \text{ g.cm}^{-3}$  e  $0,9 \text{ g.cm}^{-3}$ ), o que de fato não ocorre. Sugere-se que em mulheres e crianças a densidade da massa livre de gordura seja menor do que a de homens caucasianos adultos<sup>4</sup>. Na comparação entre etnias acredita-se que em negros essa densidade seja maior do que em caucasianos de mesma idade e sexo. Uma vez assumidas tais densidades, é possível determinar a equação de conversão de densidade em percentual de gordura. O formato de tais equações é apresentado a seguir:

$$\%G = (A:\text{densidade} - B).100$$

Para encontrar os valores das constantes A e B, cria-se um sistema de equações. Ao assumir-se que a densidade da massa livre de gordura tem densidade, por exemplo, igual a  $1,08 \text{ g.cm}^{-3}$ , pode-se criar o seguinte sistema:

$$\begin{cases} 100 = (A:0,9 - B).100 \\ 0 = (A:1,08 - B).100 \end{cases} \rightarrow \begin{cases} A - 0,9.B = 0,9 \\ A = 1,08.B \end{cases} \rightarrow \begin{cases} A = 5,4 \\ B = 5 \end{cases}$$

Portanto, a equação de conversão seria:

$$\%G = (5,4:\text{densidade} - 5).100$$

A equação proposta por Siri<sup>5</sup> assume a densidade da massa livre de gordura igual a  $1,1 \text{ g.cm}^{-3}$ , supostamente adequada para homens adultos (20 a 50 anos de idade) caucasianos.

$$\%G = (4,95:\text{densidade} - 4,5).100$$

Ao se utilizar essa equação para conversão em mulheres ou em crianças, normalmente se estará superestimando o valor real da gordura corporal. Modelos de multicomponentes torna possível uma melhor estimativa da densidade da massa livre de gordura, favorecendo a predição do percentual de gordura. Como a antropometria estima normalmente a densidade corporal e a impedância bioelétrica também foi validada a partir de tal estratégia, é importante considerar tais pressupostos antes de predizer a gordura corporal por estas técnicas.

## ► Absormetria por raios X de dupla energia

Dentre as diversas técnicas para estimativa da composição corporal, o método DEXA vem cada vez mais ganhando aceitação na literatura<sup>6-10</sup>. O princípio básico desse método é relativamente simples e não requer grande conhecimento específico para sua aplicação.

Para avaliar um atleta ou paciente, basta colocá-lo deitado em decúbito ventral em cima de uma maca acoplada ao equipamento e, em seguida, uma “haste” de metal mover-se-á por cima da pessoa enviando ondas de raios X<sup>11,12</sup>. A partir da resistência encontrada pelas ondas, o equipamento estima a massa mineral óssea, a massa magra e a massa gorda. Nos primeiros equipamentos, o tempo médio para a avaliação era por volta de 1 h, entretanto, com a evolução destes, é possível realizá-la em aproximadamente 10 min<sup>11,12</sup>.

Algumas informações adicionais fornecidas pela DEXA, que não é possível obter pela pesagem hidrostática, despertaram o interesse de pesquisadores e avaliadores físicos. Existem duas principais vantagens na utilização da DEXA. A primeira delas é que o equipamento possibilita a estimativa da massa óssea, inclusive constitui atualmente o método-padrão para tal avaliação<sup>11</sup>. A partir dessa estimativa, a massa magra pode ser compartimentada, ou seja, a massa muscular pode ser expressa separadamente da massa óssea, o que os modelos bicompartimentais (pesagem hidrostática, bioimpedância e antropometria) não conseguem fazer. A segunda vantagem é que, além de estimar isoladamente os componentes constituintes do corpo, a técnica possibilita obtê-los de maneira separada nos diferentes segmentos corporais (braços, pernas e tronco)<sup>7,8,13,14</sup>. A partir dessas mensurações adicionais providas da DEXA, obtiveram-se avanços significativos nas pesquisas referentes à constituição corporal de atletas e sobre os efeitos específicos do treinamento sistemático destinado a determinado esporte.

Apesar de representar o padrão-ouro para estimativa da massa óssea e constituir o modelo de quatro compartimentos (pesagem hidrostática, diluição de isótopos e DEXA), amplamente utilizado como método-padrão, o DEXA apresenta algumas importantes limitações. Uma das mais importantes justamente pode colocar em dúvida um dos principais benefícios apresentados anteriormente. Recentemente, observou-se que a DEXA subestima sistematicamente o percentual de gordura em homens e mulheres magras<sup>11,15</sup>. Em indivíduos obesos, essas diferenças foram bem menores (-3,7% para indivíduos com menos de 10% de gordura corporal e -0,1% para indivíduos com mais de 30% de gordura corporal). Os autores atribuem essa diferença ao acúmulo de gordura na região do tronco, visto que, em indivíduos magros, com baixa gordura abdominal, o equipamento diminui a sensibilidade quando passa por essa região<sup>11,15</sup>.

Outras pequenas limitações são:



- Relativas às dimensões do indivíduo avaliado (limites: massa corporal – 136 kg; estatura – 182 cm; e espessura – 25 cm). A área de análise do equipamento é relativamente pequena, o que dificulta a aplicação em indivíduos altos. Como solução, alguns estudos utilizaram a mensuração separada em áreas acima e abaixo do pescoço<sup>9,16</sup>. Porém, inevitavelmente, isso pode aumentar o tempo estimado para a avaliação
- O indivíduo deve permanecer imóvel durante todo o processo, qualquer movimento pode resultar em erro de análise e o teste deve ser reiniciado
- Depois de divididos os compartimentos (massa óssea, massa muscular, massa residual e massa gorda), a somatória não corresponde ao valor da massa corporal total, com desvios de aproximadamente 1 kg<sup>12</sup>. Para indivíduos mais pesados, os erros absoluto e relativo também são maiores.

Além disso, o exame é contraindicado para gestantes, ou indivíduos que apresentem metais ou materiais radiopacos no corpo (p. ex., marca-passo, próteses ou artefatos estéticos)<sup>17</sup>.

A seguir, são descritos alguns estudos referentes à constituição corporal de atletas e sobre os efeitos específicos do treinamento.

Em geral, assume-se que exercício físico, dieta e outras intervenções para modificação da gordura corporal exerçam influência genérica, ou seja, as modificações ocorrem simetricamente entre os segmentos.

Entretanto, um estudo utilizando a DEXA demonstrou que nadadores apresentam menor percentual de gordura e maior massa magra no tronco e nos braços do que nos membros inferiores<sup>6</sup>. Adicionalmente, esses nadadores apresentavam conteúdo mineral ósseo similar aos de seus congêneres sedentários de mesma faixa etária. A segunda informação acrescenta que, pelo menos nesse grupo, a massa óssea não foi afetada pela falta de impacto sobre o osso, uma característica inerente da modalidade<sup>7</sup>.

Comparações dessa natureza também foram utilizadas com o objetivo de observar os efeitos dos anabolizantes sobre a composição corporal<sup>10</sup>. Os autores observaram que após 8 semanas de administração de decanoato de nandrolona, fisiculturistas recreacionais aumentavam sua massa magra na região do tronco e nas pernas em aproximadamente 2 kg e 1,1 kg, respectivamente. Conjuntamente, diminuía seus percentuais de gordura nessas regiões em aproximadamente 1,4% e 1,9%. Essas mudanças não puderam ser observadas com o método de circunferências e dobras cutâneas. Obviamente, o intuito de mencionar esse trabalho de modo algum é fazer a apologia ao uso de anabolizantes para melhorar o desempenho, mas apenas de mostrar as vantagens na utilização da DEXA para análise da composição corporal<sup>10</sup>.

Estudos com desenhos metodológicos similares verificaram a influência do treinamento de força sobre as massas muscular e óssea com o passar da idade<sup>8,13,14</sup>. Em geral, existe um consenso entre esses trabalhos, demonstrando ganho ou manutenção de ambos os componentes com o trabalho de força. Em um desses trabalhos, mulheres levantadoras de peso demonstraram possuir maior massa muscular e óssea do que mulheres de mesma idade fisicamente ativas<sup>8</sup>. Similarmente a esse estudo, outros autores observaram uma maior densidade óssea na região lombar em um levantador de peso recordista mundial do que em americanos adultos não atletas<sup>18</sup>. A maior densidade óssea nessa região faz com que as vértebras lombares desse atleta suportem mais que o dobro do peso que pessoas normais suportariam, conseguindo levantar aproximadamente 469 kg,

valor referente ao seu recorde mundial<sup>18</sup>.

Achados na literatura, relativos à utilização da DEXA, reforçam a importância de estimativa dos componentes da massa magra de maneira compartimentada (massa muscular e óssea), o que possibilita identificar separadamente a influência do treinamento ou da dieta sobre estes componentes, visto que não se desenvolvem de maneira simétrica entre as diversas modalidades desportivas<sup>16</sup>.

► **Impedância bioelétrica**

Assim como outras técnicas de campo para a estimativa da composição corporal, a análise da impedância bioelétrica (BIA, *bioelectrical impedance analysis*) tem custo relativamente baixo, quando comparado a técnicas laboratoriais mais sofisticadas. Essa técnica apresenta elevada reprodutibilidade e a validade comprovada<sup>19</sup>.

Outra característica favorável à BIA refere-se ao fato de não apresentar dependência da habilidade do avaliador, ao contrário, por exemplo, das medidas das dobras cutâneas<sup>16</sup>.

Atualmente, muitos aparelhos de BIA estão disponíveis no mercado, entretanto, grande parte das pesquisas científicas utilizou o modelo tetrapolar de frequência simples<sup>10,20-28</sup>. No Quadro 15.1, podem-se observar valores de percentual de gordura corporal causados por BIA, em atletas, e apenas um desses estudos não utilizou o modelo supracitado.

Esses aparelhos normalmente emitem através de eletrodos conectados à mão e ao pé do avaliado uma corrente elétrica de baixa (cerca de 50 kHz) ou alta (cerca de 800 kHz) amperagem. Acredita-se que a corrente elétrica de baixa amperagem é capaz de percorrer os fluidos extracelulares, enquanto a de alta é capaz de percorrer também os fluidos intracelulares.<sup>1,2</sup>

Assim, os aparelhos estimam a composição corporal através da resistência ao fluxo dessa corrente elétrica, assumindo existir uma oposição aos fluidos extracelulares e outra das membranas celulares, denominadas respectivamente resistência e reactância<sup>28</sup>.

Os pressupostos teóricos que fundamentam essa técnica assumem que o corpo humano possui o formato de um cone perfeito; que a água e os eletrólitos corporais são excelentes condutores de energia elétrica; e que sua quantidade é inversamente proporcional à gordura corporal<sup>19</sup>.

Devido às características destes pressupostos teóricos, a aplicação da BIA necessita de uma padronização ampla e rigorosa para garantir sua validade. O controle dessa padronização talvez seja a maior implicação para a utilização da BIA, pois intervém diretamente nos hábitos cotidianos dos avaliados. Entre os procedimentos adotados para a avaliação, sugerem-se os seguintes cuidados<sup>17</sup>:

- O avaliado deve se deitar em decúbito dorsal sobre uma superfície isolante em uma sala com temperatura ambiente normal

QUADRO 15.1		Valores da composição corporal de atletas estimados por análise da impedância bioelétrica.	
Modalidade esportiva	Gênero	%G	Autor

Fisiculturismo*	M	19,5	Huygens <i>et al.</i> <sup>23</sup>
Diversas modalidades de potência*	M	18,8	Huygens <i>et al.</i> <sup>23</sup>
Luta olímpica**	M	10,3	Utter <i>et al.</i> <sup>27</sup>
Judô, caratê e polo aquático	M	9,9	De Lorenzo <i>et al.</i> <sup>21</sup>
Corrida	F	10 a 15	Fornetti <i>et al.</i> <sup>12</sup>
Ginástica olímpica	F	15 a 17	Fornetti <i>et al.</i> <sup>12</sup>

\* O estado de hidratação não foi mensurado diretamente, podendo ter gerado dados incorretos (ver Huygens *et al.*<sup>23</sup>). \*\* Dados obtidos a partir do modelo de BIA que aplica esta técnica somente através dos pés. %G = percentual de gordura corporal; M = masculino; F = feminino.

- As pernas e os braços do avaliado devem estar abduzidos a aproximadamente 45°
- Realizar tricotomia e assepsia no local da colocação dos eletrodos do lado direito do corpo
- Os eletrodos proximais devem estar na linha da cabeça da ulna e da superfície dorsal do tornozelo, enquanto os eletrodos distais devem estar entre a segunda e a terceira articulação metacarpofalângica (mão) e metatarsfalângica (pé)
- Mulheres devem realizar a avaliação no período do ciclo menstrual em que sua massa corporal total não esteja alterada em virtude deste fenômeno biológico
- Não comer nem beber em um período inferior a 4 h do teste
- Não realizar exercícios físicos em um período inferior a 12 h do teste
- Urinar a menos de 30 min do teste
- Não consumir álcool em um período inferior a 48 h do teste
- Não utilizar medicamentos diuréticos em um período inferior a 7 dias do teste.

Como podemos observar, a eficácia da BIA está intimamente associada ao conteúdo dos fluidos corporais e que estes são sensíveis a fatores externos. Esse fato nos induz a refletir sobre as possíveis limitações da aplicação dessa técnica em atletas, pois estes frequentemente encontram-se no estado de hipo-hidratação entre 3 e 6% da massa corporal total<sup>28</sup>.

Existe evidência de variação da estimativa do percentual de gordura corporal em atletas corredores em virtude dos diferentes estados de hidratação<sup>26</sup> (Figura 15.2).

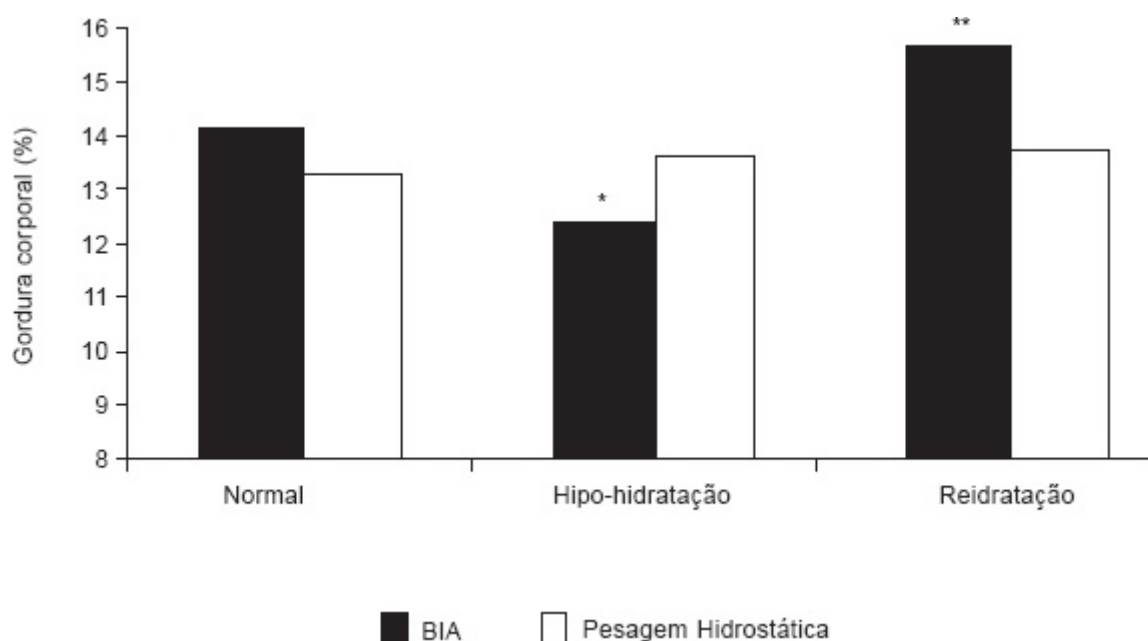
No estudo apresentado anteriormente, foi possível observar que a BIA também tende a subestimar e superestimar os valores iniciais em situações de hipo-hidratação e reidratação, respectivamente. Essa técnica demonstrou ainda discordância quando comparada com os dados gerados a partir da pesagem hidrostática. Esses achados confirmam a ideia do aumento ou da diminuição da oposição à corrente elétrica em virtude dos fluidos corporais, fato que comprometeria a validade dessa técnica para atletas<sup>28</sup>.

Outras questões podem limitar a utilização da BIA para a estimativa da composição corporal

em algumas modalidades esportivas específicas, como por exemplo, o fisiculturismo. Acredita-se que nessa população a utilização de diuréticos, esteroides anabólicos e outros suplementos alimentares podem influenciar tanto na resistência quanto na reactância, apesar dos mecanismos fisiológicos não serem totalmente compreendidos.

Valores referenciais de gordura corporal em atletas estão apresentados no Quadro 15.1, entretanto, em algumas situações, como a de fisiculturistas, tais valores não são necessariamente confiáveis, pois 20% da sua amostra faziam uso de diuréticos, fato que inviabilizaria a utilização da BIA<sup>23</sup>.

Além das questões relacionadas aos procedimentos, as equações utilizadas pelos diferentes aparelhos de BIA merecem ser analisadas com cautela. Assim como para o método antropométrico, foram desenvolvidas equações preditivas gerais e específicas para a estimativa da composição corporal através da BIA. Os aparelhos de BIA possuem um número limitado de equações em seu *software*, o que teoricamente restringiria a população a ser atendida. Estima-se que a utilização de uma equação inadequada para um indivíduo de 70 kg com 60% de água corporal total ocasionaria um erro em torno de 3,5 a 6,9%<sup>28</sup>. Uma alternativa para solucionar esse problema é utilizar as informações proporcionadas pelos aparelhos de BIA para estimar separadamente a composição corporal através de equações de interesse do avaliador. Por exemplo, a partir do conhecimento das informações necessárias, podemos amenizar a influência desse fator utilizando alguma das equações específicas presentes no Quadro 15.2.



**Figura 15.2** Alterações do percentual de gordura corporal entre os diferentes estados de hidratação. BIA = análise da impedância bioelétrica. \*Significativamente diferente do estado normal de hidratação ( $p<0,001$ ). \*\*Significativamente diferente do estado normal de hidratação e entre BIA e pesagem hidrostática ( $p<0,02$ ). Adaptada de Saunders *et al.*<sup>26</sup>.

Em virtude dessa sua relação com o controle hídrico corporal, a BIA poderia ter uma outra utilidade de grande interesse para os profissionais da área do esporte: o controle do estado de hidratação dos atletas, pois esse fenômeno intervém diretamente no desempenho esportivo. Entretanto, acredita-se que a BIA apenas possa detectar as mudanças na água corporal quando os eletrólitos são mantidos constantes, fato que raramente existe quando o estado de hidratação é

alterado<sup>28</sup>.

De modo geral, a BIA parece ser um método válido para a estimativa da composição corporal em pessoas que não são atletas, desde que mantidas em condições clínicas adequadas. No entanto, ao ser aplicada em atletas, faz-se necessário manter controladas as diversas variáveis que frequentemente intervêm no estado de hidratação dessa população<sup>20</sup>.

► **Antropometria**

A antropometria, juntamente com a impedância bioelétrica, é considerada como estratégia de campo para estimativa de gordura corporal. De baixo custo e de fácil transporte dos equipamentos necessários para sua utilização, tem sido amplamente adotada em diferentes lugares (clínicas, academias, escolas, entre outros). Apesar de requerer boa técnica por parte do avaliador, possibilita estimar não só a gordura corporal, mas também a massa muscular e óssea (apesar de se encontrarem críticas na literatura quanto a essas estimativas).

QUADRO 15.2

Equações preditivas de análise da impedância bioelétrica para atletas de diferentes modalidades esportivas.

Modalidades esportivas	Equações	Autor
Mulheres		
Várias modalidades	$MLG\ (kg) = 0,73.(EST^2/R) + 0,16.(MCT) + 2$	Houtkooper et al. <sup>29</sup>
Várias modalidades	$MLG\ (kg) = 0,272.(EST) + 0,461.(MCT) - 0,036(R) + 0,101(Xc) - 11,567$	Fornetti et al. <sup>12</sup>
Ginástica olímpica	$MLG\ (kg) = 0,52.(EST^2/R) + 0,23.(MCT) + 7,49$	Van Loan et al. <sup>30</sup>
Corrida de fundo	$MLG\ (kg) = 5,091+ 0,6483.(EST^2/R) + 0,1996.(MCT)$	Pichard et al. <sup>25</sup>
Homens		
Várias modalidades	$MLG\ (kg) = 1,949 + 0,701.(MCT) + 0,186.(EST^2/R)$	Oppliger et al. <sup>24</sup>
Fisiculturistas	$\%GC = 1,5034 - 0,279.(EST^2/R) + 00,3464.(MCT) + 0,6316.(TR)$	Guo et al. <sup>31</sup>

Observação: as equações foram adquiridas das obras originais ou citadas em outros estudos. %GC = percentual de gordura corporal; EST<sup>2</sup>= estatura (cm) ao quadrado; MCT = massa corporal total (kg); MGL = massa livre de gordura; R = resistência; TR = dobra tricipital (mm); X<sub>c</sub> = reactância.

Além de necessitar de técnica, o avaliador precisa conhecer a localização precisa do ponto anatômico. Entretanto, existem pontos que apresentam diferentes descrições na literatura, obrigando o avaliador a decidir por um determinado padrão. A dobra cutânea abdominal, por

exemplo, deve ser medida de forma longitudinal<sup>32</sup> ou de forma transversal<sup>33</sup>? Essas diferenças implicam na necessidade de conhecimento por parte do avaliador do padrão que deve ser adotado em um dado ponto para não comprometer a estimativa do componente desejado. Os livros de referência de padrões de medidas adotados atualmente são: *Anthropometric Standardization Reference Manual*, segundo o padrão proposto pelo Airlie Conference Committee<sup>33</sup>; e *Antropométrica*<sup>34</sup>, que descreve a sugestão da International Society for Advancement of Kinanthropometry (ISAK) (1996). É interessante ressaltar que não é possível determinar um padrão como melhor referência e que em muitos casos as medidas são similares, devendo simplesmente o avaliador estar atento a tal fato para melhor aplicar as estratégias antropométricas.

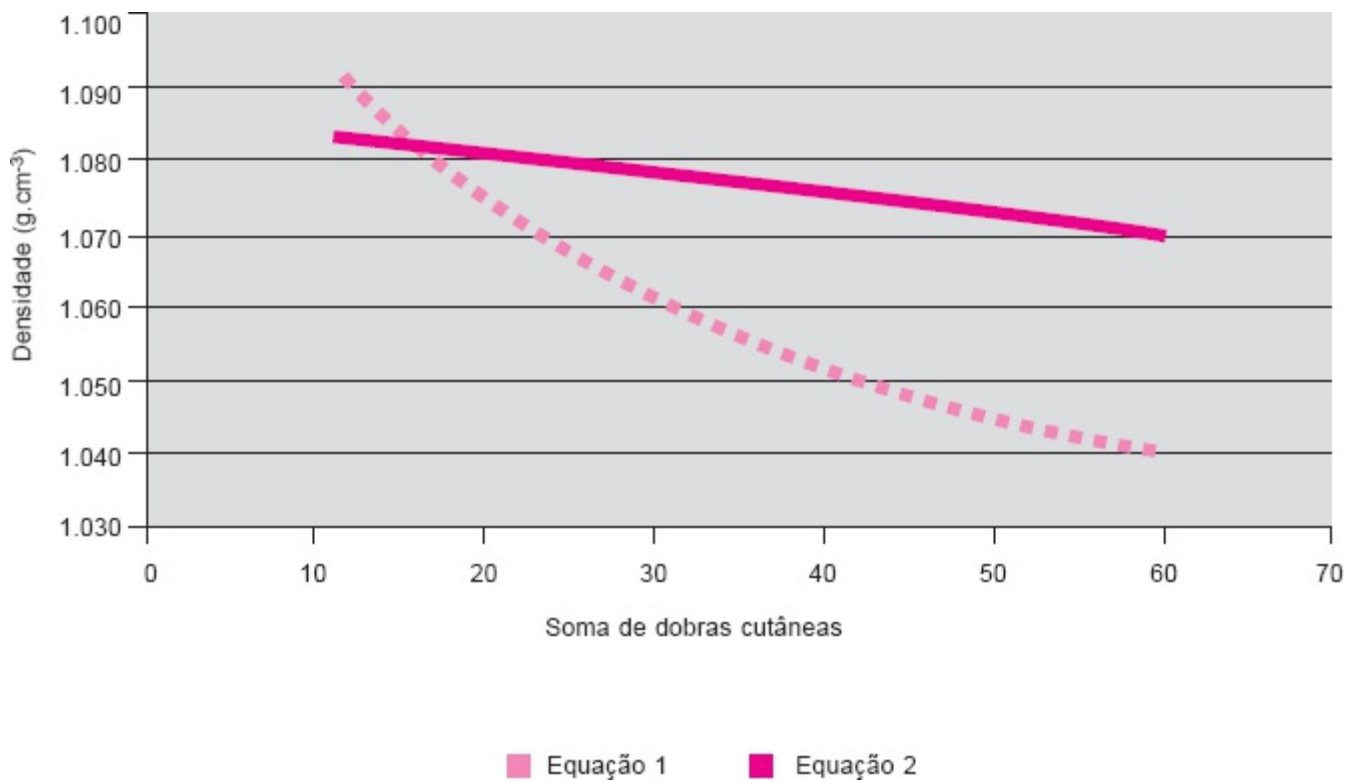
Em relação à gordura corporal, a antropometria pressupõe uma associação entre gordura subcutânea e gordura visceral. Tal proporção varia de acordo com o sexo e a idade. Existem centenas de equações antropométricas de estimativa de densidade corporal para posterior conversão em percentual de gordura e uma escolha inadequada pode comprometer a predição, acarretando grandes erros.

Essas escolhas, para serem eficientes, devem partir de um critério bem estabelecido. Sugere-se que o avaliador siga alguns passos, usando o bom senso em situações não previstas. O avaliador deveria preferir a utilização de uma equação específica (quando houver) para fazer suas predições, entretanto, nem sempre esta existe para os grupos ou indivíduos que se deseja avaliar. Nesse caso, a utilização de uma equação generalizada será mais adequada.

Na busca por uma equação generalizada, o avaliador deveria verificar se esta é logarítmica ou quadrática, pois em grupos heterogêneos a relação entre a gordura corporal e a dobra cutânea não é linear, acarretando maior erro de estimativa, principalmente em indivíduos com valores distantes da média<sup>35</sup>. É importante também que tenha no mínimo três pontos anatômicos<sup>27</sup> representativos da gordura corporal. Em homens, as dobras mais representativas da gordura corporal são tricipital, subescapular, abdominal e suprailíaca, enquanto em mulheres as dobras cutâneas mais representativas são tricipital, subescapular, suprailíaca e coxa. Além das dobras, as circunferências de quadril (mulher) ou abdominal (homem) também podem contribuir para essa estimativa. Se o grupo original utilizado para elaboração de uma equação for muito heterogêneo em relação à idade, esta variável deverá fazer parte das variáveis preditoras, pois a proporção entre a gordura subcutânea e a visceral modifica-se com o avançar da idade. Se o avaliador optar por equações específicas, correrá o risco de cometer erros bastante significativos, pois estas podem ser eficientes em um grupo restrito, mas suas extrapolações podem não representar bem o percentual de gordura de pessoas diferentes das utilizadas em sua construção (Figura 15.3).

Ao se analisarem equações na tentativa de escolha de uma que represente bem o percentual de gordura, o avaliador deve também verificar se não ferem pressupostos teóricos. A equação de Forsyth e Sinning (1973)<sup>36</sup>, por exemplo, assume que dois indivíduos que tenham as mesmas dobras tricipital, subescapular e abdominal terão percentuais de gordura inversamente proporcionais à dobra axilar média, ou seja, o indivíduo que apresentar maior dobra axilar média terá maior densidade corporal e conseqüentemente menor percentual de gordura. Talvez para um grupo específico e homogêneo (atletas homens de 14 a 19 anos de idade), esse ajuste experimental que os autores encontraram fosse necessário para minimizar o erro de estimativa, mas é improvável que em grupos heterogêneos consiga-se defender tal achado.





**Figura 15.3** Variação hipotética da densidade corporal em função de soma de dobras cutâneas em uma população, segundo equações diferentes.

Equação de Forsyth e Sinning (1973)<sup>36</sup>:

$$\text{Densidade} = 1,10647 - 0,00162.(SE) - 0,00144.(ABD) - 0,00077.(TR) + 0,00071.(AM)$$

Em que as dobras cutâneas são: ABD = abdominal; AM = axilar-média; SE = subescapular; TR = tricipital.

Em equações que incluam também circunferências, o avaliador deve verificar se estas sofrem variações pelo aumento da massa magra (neste caso, deveria existir uma relação diretamente proporcional à densidade corporal e inversamente proporcional ao percentual de gordura) ou se tais variações seriam decorrentes do aumento da gordura corporal. Se uma circunferência pode variar em função do aumento de qualquer um dos dois componentes, conclui-se que tal equação é limitada a um grupo específico, devendose evitar extrapolações. No caso das equações de Jackson e Pollock (1978)<sup>32</sup>, que consideram a circunferência abdominal (homens adultos) como indicativo de gordura, pode-se assumir que tal circunferência sofre variação quase exclusivamente à custa do acúmulo de gordura, sendo um indicativo específico deste componente, podendo ser considerada uma equação generalizada. Por outro lado, tem-se a equação de Sinning (1978)<sup>37</sup> para ginastas do sexo feminino de 18 a 23 anos de idade, que utiliza a circunferência de pescoço para estimativa da gordura corporal. Tal circunferência sofre variação tanto da musculatura quanto da gordura corporal, sendo, portanto, limitada para extrapolações.

Equação de Jackson e Pollock (1978)<sup>32</sup>:

$$\text{Densidade} = 1,101 - 0,0004115.(X) + 0,00000069.(X)^2 - 0,00022631.(\text{idade}) - 0,000059239.(\text{CAbd}) + 0,0190632.(\text{CAbr})$$

Em que: CA<sub>Abd</sub> = circunferência abdominal (cm); CA<sub>Abr</sub> = circunferência de antebraço (cm); X = soma de sete dobras cutâneas (tricipital, subescapular, peitoral, axilar média, suprailíaca, abdominal e coxa); idade em anos.  
 Equação de Sinning (1978)<sup>37</sup>:

$$\text{Densidade} = 1,024620 + 0,002024.(CPesc) - 0,001435.(SI) - 0,001039.(JU)$$

Em que: CPesc = circunferência do pescoço (cm); JU = dobra cutânea justaumbilical; SU = dobra cutânea suprailíaca.

Logo, é necessário que o avaliador esteja atento ao formato da equação estudada, incluindo a característica da curva, a relevância dos pontos anatômicos e a relação entre estes e o percentual de gordura.

A seguir, sugere-se a utilização de algumas equações para públicos específicos (Quadro 15.3), ficando por conta do leitor decidir ou não por sua utilização em função do indivíduo ou grupo avaliado. Convém ressaltar que as equações para obesos, por exemplo, propostas por Weltman *et al.* (1987)<sup>38</sup> e Weltman *et al.* (1988)<sup>39</sup>, sempre acusarão o avaliado como obeso, devendo o avaliador tê-lo classificado como tal antes de sua utilização. Para isso, deveria ter estabelecido critérios como, por exemplo, valores elevados de índice de massa corporal (maior do que 30 kg.m<sup>-2</sup>); circunferência abdominal (maior do que 104 cm); e relação cintura-quadril (maior do que 0,9). Dessa mesma maneira, a equação proposta por Faulkner (1968)<sup>40</sup>, muito utilizada no Brasil na década de 1980 e perdurando até hoje em algumas academias, é específica para um grupo homogêneo de atletas homens (natação), sendo bastante ineficiente na estimativa de gordura corporal em grupos com características diferentes desse.

Como dito anteriormente, a antropometria possibilita ainda o cálculo de outros componentes (massa óssea e massa muscular), entretanto, o cálculo dessas quantidades sofre grande resistência na literatura por ter sido desenvolvido em públicos específicos. Em relação à massa óssea, existem técnicas muito mais sofisticadas e precisas de estimativa (como o DEXA, já anteriormente citado). Já a massa muscular não dispõe de uma técnica efetivamente prática para sua determinação. Em indivíduos homens idosos foi proposta uma equação de estimativa de massa muscular criada a partir do estudo de Bruxelas, em que se avaliou diretamente o referido componente em 12 indivíduos<sup>42</sup>. Entretanto, extrapolar essa equação para indivíduos mais jovens acarreta uma superestimação da massa muscular.

<div> <div>QUADRO 15.3</div> <div>Equações antropométricas específicas para estimativa de densidade corporal e/ou percentual de gordura.</div> </div>	
Característica/autor	Equações
Mulheres	
Crianças normais (Boileau et al.) <sup>41*</sup>	%G = 1,35.(TR + SE) – 0,012.(TR + SE) <sup>2</sup> – constante**

Crianças obesas (Slaughter <i>et al.</i> ) <sup>42</sup>	%G = 0,546.(TR + SE) + 9,7
Atletas de várias modalidades (Jackson <i>et al.</i> ) <sup>43</sup>	Dens. = 1,096095 – 0,0006952.(X) + 0,0000011.(X) <sup>2</sup> – 0,0000714. (idade)
Ativas (17 a 29 anos de idade) (Guedes) <sup>44</sup>	Dens. = 1,1665 – 0,0706.log <sub>10</sub> (CX + SI + SE)
Obesas (20 a 60 anos de idade) (Weltman <i>et al.</i> ) <sup>39</sup>	%G = 0,11077.(PAbd) + 0,187.(MC) – 0,17666. (EST) + 51,03301
<i>Homens</i>	
Crianças normais (Boileau <i>et al.</i> ) <sup>41*</sup>	%G = 1,35.(TR + SE) – 0,012.(TR + SE) <sup>2</sup> – constante***
Crianças obesas (Slaughter <i>et al.</i> ) <sup>42</sup>	%G = 0,783.(TR + SE) + 1,6
Atletas de várias modalidades (Lohman) <sup>45</sup>	Dens. = 1,0982 – 0,000815.(TR+SE+ABD) + 0,00000084. (TR+SE+ABD) <sup>2</sup>
Atletas (natação) (Faulkner) <sup>40</sup>	%G = 5,783 + 0,153.(TR + SE + SI + ABD)
Ativos (17 a 27 anos de idade) (Guedes) <sup>44</sup>	Dens. = 1,1714 – 0,0671.log <sub>10</sub> (TR + SI + ABD)
Obesos (24 a 68 anos de idade) (Weltman <i>et al.</i> ) <sup>38</sup>	%G = 0,31457.(PAbd) – 0,10969.(MC) + 10,8336

\* Corrigido por Heyward<sup>46</sup>. \*\* Constante para garotas: 6 a 10 anos de idade = 1,4; 11 a 13 anos de idade = 2,4; 14 a 15 anos de idade = 3,4; 16 a 18 anos de idade = 4. \*\*\* Constante para garotos: 6 a 11 anos de idade = 3,4; 12 a 14 anos de idade = 4,4; 15 a 17 anos de idade = 5,4. %G = percentual de gordura; ABD = dobra cutânea (mm) abdominal; CX = dobra cutânea (mm) da coxa; Dens. = densidade corporal; EST = estatura (cm); MC = massa corporal (kg); PAbd = perímetro abdominal (cm); SE = dobra cutânea (mm) subescapular; SI = dobra cutânea (mm) suprailíaca; TR = dobra cutânea (mm) tricipital; X = TR + SI + ABD + CX.

Equação de estimativa de massa óssea – Von Döbeln (1966)<sup>47</sup>:

$$MO = 3,02.[(estatura/100)^2.(DED + DEE).(DFD + DFE)/100]^{0,712}$$

Em que: DED = diâmetro biestiloide direito (cm); DEE = diâmetro biestiloide esquerdo (cm); DFD = diâmetro femoral direito (cm); DFE = diâmetro femoral esquerdo (cm); MO = massa óssea (kg); estatura em centímetros

Equação de estimativa de muscular – Martin *et al.* (1990)<sup>48</sup>:

$$MM = [estatura.(0,0553.CCG^2 + 0,0987.CABr^2 + 0,0331.CCPant^2) - 2445]/1000$$

Em que: CABr = circunferência de antebraço (cm); CCG = circunferência de coxa corrigida (cm); CCPant = circunferência de panturrilha corrigida (cm); MM = massa muscular (kg); estatura em centímetros.

Apesar dessas limitações, é possível, a partir da antropometria, encontrar índices representativos dos componentes corporais sem propriamente estimá-los (Quadro 15.4). Mesmo apresentando resultados muitas vezes abstratos, é possível fazer considerações morfológicas importantes a respeito do indivíduo avaliado.

A interpretação desses índices requer tabelas de referência, uma vez que muitas vezes são valores em unidades que não têm sentido prático (p. ex., o índice de massa corporal [IMC] é apresentado em  $\text{kg.m}^{-2}$ ). A escolha desses referenciais requer conhecimento do avaliador. Apesar desses inconvenientes, os índices não carregam tantos pressupostos como as tentativas de estimativa de componentes corporais, sendo bastante eficientes no acompanhamento da evolução do avaliado. Esses índices apresentados estão muito relacionados à saúde, perdendo muito de seu sentido na tentativa de explicar o desempenho.

QUADRO

15.4

Índices corporais a partir de medidas antropométricas.

Índice	Equações
Índice de massa corporal	$IMC = (massa):(estatura:100)^2$
Relação cintura-quadril	$RCQ = (circunferência\ de\ cintura):(circunferência\ de\ quadril)$
Índice de conicidade	$IC = (circunferência\ de\ cintura): 0,109.\sqrt{[(massa):(estatura:100)]}$
Soma de dobras cutâneas	$SDC = (tricipital + subescapular + suprailíaca + abdominal + coxa + panturrilha)$
Soma de dobras do tronco	$SDTr = (subescapular + suprailíaca + abdominal)$
Relação braço relaxado-braço flexionado	$RBRBF = (braço\ flexionado - braço\ relaxado).100:(braço\ relaxado)$

Outra estratégia bastante interessante para analisar a estrutura corporal de maneira combinada (em atletas ou não) é através do modelo antropométrico do somatotipo individual<sup>49</sup>, o qual possibilita a comparação de um indicativo de gordura (componente endomorfo) com um indicativo de muscularidade (componente mesomorfo) e com um indicativo de linearidade (componente ectomorfo).

### ► Peso ideal

Existe sempre uma expectativa muito grande por parte do avaliado na determinação de um peso “ideal”. Entretanto, esse valor não é tão simples de se propor e muitas vezes cometem-se erros exagerados.

Os avaliadores normalmente utilizam-se apenas do percentual de gordura para fazer tal

estimativa. Isso resulta em situações contraditórias, por exemplo, um indivíduo que deseje ganhar massa muscular tem seu peso ideal proposto inferior ao atual. Estabelecer um valor fixo também significa desconsiderar uma faixa relativamente ampla do que se aceita como biologicamente saudável.

Portanto, para propor um “peso ideal”, o avaliador deveria considerar valores biologicamente saudáveis, indo de encontro aos objetivos do avaliado, respeitando ainda a evolução da massa corporal do indivíduo ao longo dos anos, ficando inviável a proposta de fórmulas para o seu cálculo.

## ► Referências bibliográficas

1. Brodie DA. Techniques of measurement of body composition: Part I. Sports Med. 1988;5:11-40.
2. Brodie DA. Techniques of measurement of body composition: Part II. Sports Med. 1988;5:74-98.
3. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. Med Scie Sports Ex. 1995;27(12):1692-7.
4. McCrory MA et al. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. Med Scie Sports Ex. 1995;27(12):1686-91.
5. Siri WE. Body composition from fluids spaces and density: analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A. Techniques for measuring body composition. Washington: National Research Council; 1961 (p. 223-44).
6. Mazess RB, Peppler WW, Gibbons M. Total body composition by dual – photon ( $^{153}\text{Gd}$ ) absorptiometry. Am J Cli Nut. 1984;40:834-9.
7. Avlonitou E, Georgiou E, Douskas G et al. Estimation of body composition in competitive swimmers by means of three different techniques. Int J Sports Med. 1997;18:363-8.
8. Madsen OR, Lauridsen UB, Hartkopp A et al. Muscle strength and soft tissue composition as measured by dual energy X-ray absorptiometry in women aged 18 – 87 years. Eur J App Phy. 1997;75(3):239-45.
9. Prior BM, Cureton KJ, Modlesky CM et al. *In vivo* validation of whole body composition estimates from dual – energy X-ray absorptiometry. J App Phy. 1997;83(2):623-30.
10. Hartgens F, Van Marken Lichtenbelt WD, Ebbing S et al. Body composition and anthropometry in bodybuilders: Regional changes due to nandrolone decanoate administration. Int J Sports Med. April, 2001;22(3):235-41.
11. Withers RT, Smith DA, Chatterton BE et al. A comparison of four methods of estimating the body composition of male endurance athletes. Eur J Cli Nut. 1992;46(11):773-84.
12. Fornetti WC, Pivarnik JM, Foley JM et al. Reliability and validity of body composition measures in female athletes. J App Phy. 1999;87(3):1114-2.
13. Treuth MS, Ryan AS, Pratley RE et al. Effects of strength training on total and regional body composition in older men. J App Phy. 1994;77(2):614-20.
14. Dornemann TM, McMurray RG, Renner JB et al. Effects of high – intensity resistance exercise on bone mineral density and muscle strength of 40-50-year old women. J Sports Med Phys Fit. Dec., 1997;37(4):246-51.
15. Van der Ploeg GE, Withers RT, Laforgia J. Percent body fat via DEXA: comparison with a four – compartment model. J App Phy. Feb., 2003;94(2):499-506.
16. Prior BM, Modlesky CM, Evans EM et al. Muscularity and the density of the fat-free mass in athletes. J App Phy. April, 2001;90(4):1523-31.
17. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. São Paulo: Editora Manole; 2000 (p. 243).

18. Dickerman RD, Pertusi R, Smith GH. The upper range of lumbar spine bone mineral density? An examination of the current world record holder in the squat lift. *Inter J Sports Med*. 2000;21(7):469-70.
19. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*. 1985;41:810-7.
20. Clark RR et al. A comparison of methods to predict minimal weight in high school wrestlers. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):151-8.
21. De Lorenzo A, Bertini I, Iacopino L et al. Body composition measurement in high trained male athletes. *J Sports Med Phys Fit*. 2000;40:178-83.
22. Eckerson JM, Evertovich TK, Stout JR et al. Validity of bioelectrical impedance equations for estimating fat-free weight in high school female gymnasts. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(7):962-8.
23. Huygens W, Claessens AL, Thomis M et al. Body composition estimations by BIA *versus* anthropometric equations in body builders and other power athletes. *J Sports Med Phys Fit*. 2002;42(1):45-55.
24. Oppliger RA, Nielsen DH, Vance CG. Wrestlers' minimal weight: anthropometry, bioimpedance, and hydrostatic weighing compared. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(2):247-53.
25. Pichard C, Kyle UG, Gremion G et al. Body composition by x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance in female runners. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(11):1527-34.
26. Saunders MJ, Blevins JE, Broeder CE. Effects of hydration changes on bioelectrical impedance in endurance trained individuals. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(6):885-92.
27. Utter AC, Scott JR, Oppliger RA et al. A comparison of leg-to-leg bioelectrical impedance and skinfolds in assessing body fat in collegiate wrestlers. *J Strength Cond Res*. 2001;15(2):157-60.
28. O'Brien CO, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. *Inter J Sports Med*. July, 2002;23(5):361-6.
29. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB et al. Validity of bioelectrical impedance for body composition assessment in children. *J Appl Phys*. 1989;66:814-21.
30. Van Loan MD, Keim NL, Belko AZ. Body composition assessment of a general population using total body electrical conductivity (TOBEC). In: Van Loan MD et al. *Sports Medicine and Health*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1990 (p. 665-70).
31. Guo S, Roche AF, Chumlea WC et al. Body composition from bioelectric impedance. *Hum Biol*. 1987;59:221-33.
32. Jackson AL, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Brit J Nutr*. Nov., 1978;40(3):497-504.
33. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign IL: Human Kinetics; 1998.
34. Norton K, Olds T. *Anthropometrica*. Marrickville: NSW Southwood Press; 2000 (p. 273).
35. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements of 481 men and women aged from 16-72 years. *Brit J Nutr*. 1974;32:77-97.
36. Forsyth HL, Sinning WE. The anthropometric estimation of body density and lean body weight of male athletes. *Med Sci Sports*. 1973;5(3):174-80.
37. Sinning WE. Anthropometric estimation of body density, fat and lean body weight in women gymnasts. *Med Sci Sports Exerc*. 1978;10(4):243-9.
38. Weltman A, Seip RL, Tran ZV. Practical assessment of body composition in adults obese males. *Human Biol*. 1987;59:523-35.
39. Weltman A et al. Accurate assessment of body composition obese female. *Am J Clin Nutr*. Nov, 1988;48(5):1179-83.
40. Faulkner JA. Physiology of swimming and diving. In: Falls H. *Exercise physiology*. Baltimore: Academy



Press; 1968.

41. Boileau RA, Lohman T, Slaughter M et al. Exercise and body composition in children and youth. Scand J Sports Scie. 1985;7:17-27.
42. Slaughter MH et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. Human Bio. 1988;60:709-23.
43. Jackson AL, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. Med Scien Sports Exerc. 1980;12(3):175-82.
44. Guedes DP. Estudo da gordura corporal através da mensuração dos valores da densidade corporal e da espessura de dobras cutâneas em universitários, Santa Maria, 1985. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria; 1985.
45. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: a review. Human Bio. 1981;53(2):181-225.
46. Heyward VH. Advanced fitness assessment and exercise prescription. 2. ed. Champaign: Human Kinetics; 1991.
47. Von Döbeln W. Kroppsstorlek, Energisättning Och Kondition. In: Luthman G, Aberg U, Lundgren M. Handbook I Ergonomi. Estocolmo: Almqvist & Wiksell; 1966 (p. 245-53).
48. Martin AD et al. Anthropometric estimation of muscle mass in men. Med Scien Sports Exerc. 1990;22(5):729-33.
49. Heath BH, Carter JEL. A modified somatotype method. Amer J Phys Anthr. 1967;27(1):57-74.



# Exames Laboratoriais no Esporte

Lázaro Alessandro Soares Nunes



## ► Introdução

O treinamento esportivo consiste na somatória de repetidas sessões de exercícios realizadas de forma sistematizada e em uma sequência programada (periodizada), com o objetivo de gerar um processo adaptativo contínuo, relacionado diretamente à síntese de proteínas. Para isso, aplicam-se sobrecargas progressivas de esforço durante as sessões de treino, que provocam um distúrbio da homeostase celular, a consequente resposta a esse estresse e o restabelecimento do equilíbrio interno com níveis de atividade maiores quando comparados ao pré-treino. O treinamento físico pode ser manipulado por meio de variáveis como carga (intensidade, velocidade), duração, pausa entre estímulos, ação muscular, velocidade de execução do movimento, frequência dos exercícios/semana, número de sessões/dia, número de exercícios/sessão, amplitude dos movimentos e combinação dos exercícios na sessão. O efeito cumulativo de várias sessões de exercícios na expressão gênica leva a alterações fenotípicas do músculo e, consequentemente, a aumentos de rendimento em capacidades biomotoras diversas<sup>1</sup>.

O estresse mecânico induzido durante o treino é um dos principais responsáveis pelo dano muscular<sup>2</sup>. Está associado à resposta de fase aguda inflamatória, produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), elevação de citocinas e outras moléculas inflamatórias<sup>3</sup>. Entretanto, é importante ressaltar que as respostas adaptativas, que são traduzidas em aumento do desempenho, dependem de um adequado período de repouso entre as sessões de treino para resultar em alterações

fenotípicas<sup>4</sup>.

O treinamento e os fatores nutricionais são altamente relacionados. Repetidas sessões de treinos requerem uma dieta equilibrada que seja capaz de fornecer energia suficiente para sustentar o trabalho muscular durante o treinamento proposto. As alterações fenotípicas que levam ao aumento do desempenho resultam de intenso processo de síntese proteica, que é altamente influenciado pela ingestão de alimentos, que fornecem nutrientes essenciais para esse processo e para a recuperação das reservas energéticas<sup>5</sup>.

## ► **Monitoração do processo de treinamento por meio de biomarcadores**

Atletas profissionais de rendimento são submetidos a uma rotina anual de treinos e competições intercaladas com períodos de recuperação nem sempre adequados. O principal problema é que o calendário competitivo geralmente não permite aos times o tempo mínimo requerido para uma preparação física adequada. Como consequência, os atletas podem sofrer com o desequilíbrio entre cargas de esforço excessivas e recuperação inadequada, aumentando assim o risco de lesões e afastamentos.

O treinamento intensificado, também chamado de período de “choque”, é outra estratégia comum no esporte de alto rendimento, uma vez que o aumento no desempenho previamente atingido pode ser extremamente significativo em um tempo reduzido de treinamento (1 a 3 semanas). Esse treino pode ser manipulado por meio de aumentos substanciais nas cargas, duração, frequência, intensidade ou em mais de uma variável simultaneamente e, principalmente, pela redução do período regenerativo. Por outro lado, já está bem documentado que para alguns sujeitos essa intervenção pode induzir intolerância ao treino, que é caracterizada principalmente pela perda do nível de desempenho anteriormente atingido<sup>6,7</sup>.

Cada sessão de treinos resulta em diferentes graus de microtrauma no tecido muscular, no conectivo e nos ossos, sinalizando uma resposta inflamatória que tem a finalidade de promover o reparo e a regeneração musculares. Esses microtraumas são conhecidos na literatura como microtraumas adaptativos (MTA). Um MTA por ser considerado a fase inicial de um processo benigno que está relacionado a adaptações positivas no músculo. Entretanto, esse MTA pode progredir de um estágio benigno para uma lesão subclínica no atleta que está em treinamento frequente e extenuante<sup>8</sup>. O ponto-chave desse processo é escolher o melhor ajuste de treinamento físico que permita uma sequência de estímulos e recuperação ideais entre as sessões de treinos que possibilitem aumento de desempenho com baixo gasto energético e sem risco de lesões<sup>8</sup>.

Na prática da medicina do esporte é cada vez mais comum a utilização de biomarcadores sanguíneos para individualização das cargas de treino ou períodos de descanso com o intuito de prevenir lesões musculares<sup>9</sup>. Além disso, as análises sanguíneas podem fornecer diferentes informações sobre o estado nutricional do atleta<sup>5</sup>, capacidade de transporte de oxigênio<sup>10</sup>, patologias inerentes à modalidade praticada, por exemplo, anemias e distúrbios do metabolismo do ferro<sup>11,12</sup> e detecção de *doping* sanguíneo<sup>13</sup>.

## ■ **Análises hematológicas aplicadas ao esporte**

O sangue é composto de uma parte líquida denominada plasma e também por células que estão

suspensas no plasma. O plasma é um meio aquoso no qual estão solubilizadas as proteínas (albumina, globulinas, fatores da coagulação, anticorpos), as lipoproteínas transportadoras de lipídios (colesterol e triglicerídios), os carboidratos, os aminoácidos, os eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloretos), os metabólitos (ureia, creatinina, lactato, ácido úrico) e os hormônios<sup>14</sup>. Os eritrócitos ou glóbulos vermelhos são as células responsáveis pelo transporte de oxigênio do pulmão para os tecidos, por possuírem em seu interior a proteína hemoglobina. Os leucócitos ou glóbulos brancos são as células responsáveis pelo sistema de defesa do organismo e as plaquetas ou trombócitos são fragmentos de células que atuam no processo de coagulação sanguínea<sup>15</sup>.

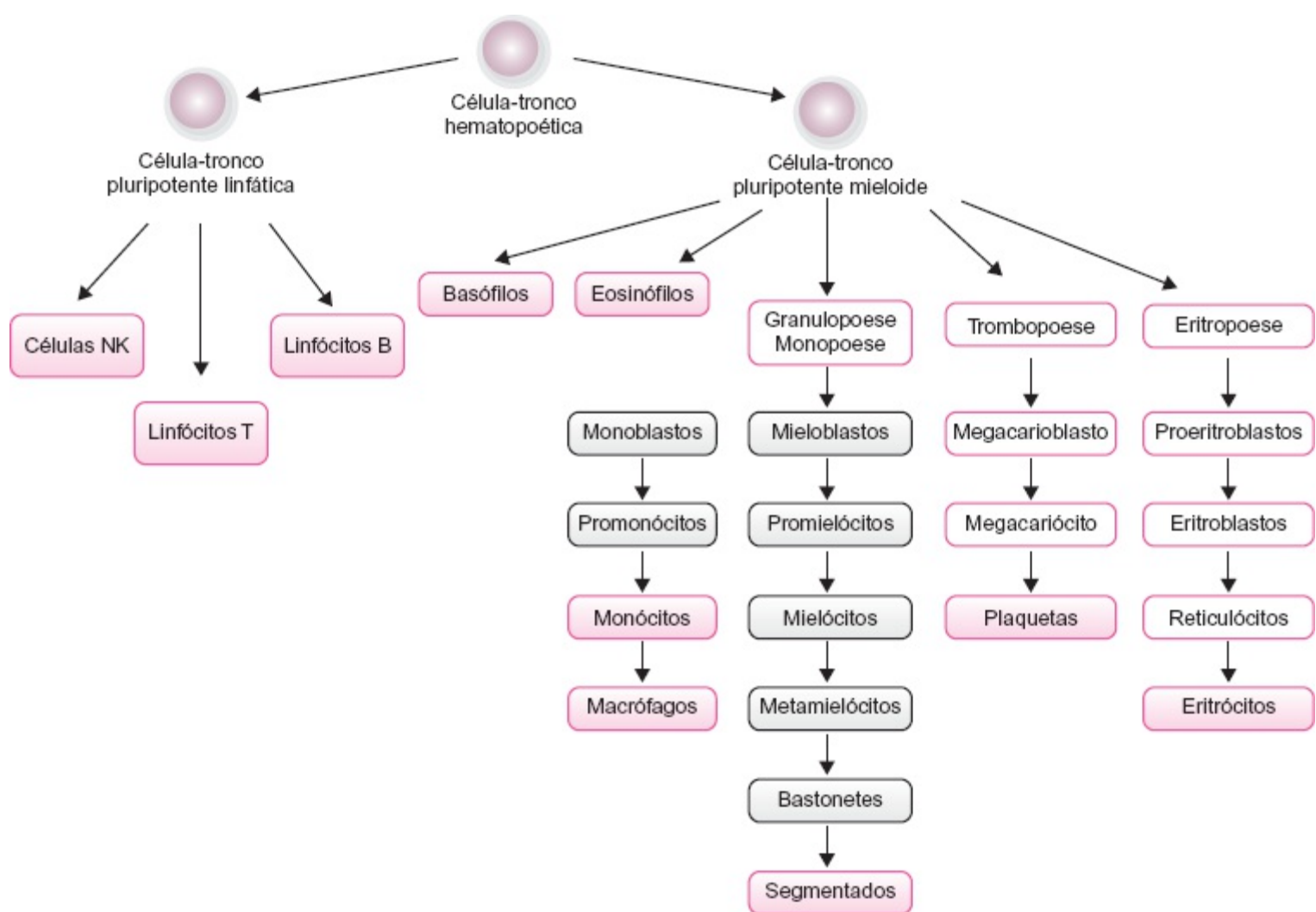
O sistema hematopoético é caracterizado por uma constante renovação de células e, conseqüentemente, é necessário um grande esforço energético para manter as populações de leucócitos, plaquetas e eritrócitos. O organismo responde de forma apropriada a estímulos como hipoxia, sangramentos ou infecções, aumentando as populações celulares específicas<sup>15,16</sup>. A medula óssea é o principal local de produção de células sanguíneas e nela encontram-se as células-tronco hematopoéticas, que vão se diferenciar em células progenitoras. A Figura 16.1 mostra um esquema resumido das linhagens celulares formadas a partir da célula-tronco hematopoética, que pode receber estímulos e se diferenciar em uma célula progenitora da linhagem linfática ou célula progenitora da linhagem mieloide. Tanto os progenitores mieloides quanto os linfoides originam células adultas que se encontram na corrente sanguínea e executam funções distintas.

O hemograma é o exame que avalia a quantidade e a qualidade das células sanguíneas. O leucograma é a parte do hemograma que avalia os leucócitos (células brancas de defesa). Os leucócitos atuam na defesa do organismo contra infecções e agressões externas<sup>17</sup>. Os mecanismos de defesa do hospedeiro são constituídos pela imunidade inata, responsável pela proteção inicial contra infecções, e pela imunidade adquirida, que se desenvolve mais lentamente em resposta a um antígeno e é responsável pela defesa tardia e mais específica contra as infecções pela produção de anticorpos e células de memória<sup>17</sup>. O Quadro 16.1 mostra as principais células adultas encontradas na corrente sanguínea, suas respectivas funções e algumas causas de aumento ou diminuição.

Os neutrófilos segmentados são as primeiras células sanguíneas recrutadas para o local inflamatório; reconhecem e ingerem os agentes agressores de maneira pouco específica. Os neutrófilos segmentados são também chamados de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e são as células mais abundantes no sangue, representando cerca de 50 a 60% do total circulante<sup>18</sup>. Em infecções mais graves, a célula precursora do segmentado (neutrófilo bastonete) pode aumentar na circulação, em um processo conhecido como desvio à esquerda. A principal função dos neutrófilos é a remoção dos elementos indesejáveis relacionados à lesão tecidual. Para executar essa função, os neutrófilos são ativados e liberam enzimas hidrolíticas e proteases lisossomais que atuam degradando proteínas. Além disso, formam ERO como resultado da ação da enzima fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oxidase, por meio de um processo conhecido como *burst* respiratório e também pela ativação da enzima mieloperoxidase<sup>19</sup>.

Os monócitos formam a segunda subpopulação de leucócitos a aparecer no local da inflamação. Os monócitos são menos abundantes que os neutrófilos, atuam ingerindo microrganismos no sangue e tecidos. Quando essas moléculas saem da circulação e migram para o

tecido, diferenciam-se em macrófagos<sup>19</sup>, portanto, monócitos sanguíneos e os macrófagos dos tecidos representam dois estágios de uma mesma linhagem celular, geralmente chamada de sistema fagocitário mononuclear<sup>17</sup>.



**Figura 16.1** Linhagens celulares na hematopoiese. NK = *natural killers*. Adaptada de Theml *et al.*<sup>16</sup>.

Exercícios de alta intensidade e longa duração (maratonas e ultramaratonas) promovem como efeito agudo a elevação temporária de neutrófilos e linfócitos e os níveis podem permanecer elevados por até 24 h após o estímulo<sup>20</sup>. O número total de leucócitos circulantes pode estar diminuído nas semanas seguintes após a competição, aumentando o risco de infecções, provavelmente devido às concentrações elevadas de hormônios como o cortisol, o qual é liberado durante o exercício<sup>21</sup>.

Os linfócitos respondem ao esforço físico de maneira bifásica, com aumento durante e imediatamente após a atividade física, seguidos de queda nas primeiras horas pós-esforço. A diminuição da contagem de linfócitos (principalmente, linfócitos T e células *natural killer* [NK]) pode ocasionar um quadro de imunossupressão transitória<sup>22</sup>. Esse quadro parece estar relacionado à maior incidência de infecções no trato respiratório superior de atletas após exercício exaustivo e prolongado, em um fenômeno conhecido na literatura como “janela aberta”<sup>21</sup>.

Tipo celular	Função	Causas de aumento	Causas de diminuição
Neutrófilo	Componente da resposta imune inata; realiza fagocitose; produz ERO e enzimas hidrolíticas	Atividade física (efeito transitório); infecções bacterianas; processos inflamatórios; leucemias	Deficiências nutricionais; leucemias; anemia aplástica; infecções (hepatite, tuberculose, mononucleose); imunossupressão
Eosinófilo	Destroi parasitas e participa da reação de fase tardia da hipersensibilidade imediata e processos alérgicos	Parasitoses; alergias; asma; dermatoses; doença de Hodgkin; atividade física (efeito transitório)	Uso de esteroides; infecção aguda (viral ou bacteriana); tuberculose
Basófilo	Secreta histamina e fator ativador de plaquetas, mediador da resposta inflamatória, participa da reação de hipersensibilidade imediata	Alergias; doenças mieloproliferativas	Uso de esteroides
Linfócito T	Participa da resposta imune específica	Infecções virais, bacterianas e fúngicas (mais raro)	Imunodeficiências; estresse; uso de corticosteroides
Linfócito B	Sintetiza anticorpos (imunoglobulinas)		Imunodeficiências; estresse; uso de corticosteroides; quimioterapia
Monócito/macrófago	Realiza fagocitose	Infecções virais (mononucleose e hepatites); toxoplasmose; infecções bacterianas; tuberculose; exercício agudo	Imunodeficiências

ERO = espécies reativas de oxigênio. Elaborado a partir de Lee *et al.*<sup>15</sup>.

A literatura relacionada ao exercício indica respostas pró-inflamatórias distintas para exercícios agudo e crônico<sup>23</sup>. Em geral, o exercício agudo promove leucocitose transitória (neutrofilia, monocitose e linfocitose), seguida por estado parcialmente imunossuprimido. Outras substâncias relacionadas às funções dos leucócitos, incluindo citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda inflamatória (proteína C reativa,  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida e amiloide sérico A), também estão aumentadas. Esses valores geralmente retornam às concentrações basais dentro de 3 a 24 h<sup>24</sup>.

Em contraste, o exercício crônico (treinamento) parece resultar em um desequilíbrio entre estados anti e pró-inflamatórios. Esse desequilíbrio promove adaptação tecidual e protege o organismo contra o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas<sup>23,25</sup>.

A literatura sugere pequenas diferenças clínicas na função imune de indivíduos fisicamente ativos, quando comparados aos sedentários<sup>21</sup>. Alguns estudos reportam menor frequência de infecções do trato respiratório superior em pessoas que são moderadamente ativas em comparação com aquelas com estilo de vida sedentário<sup>21</sup>.



O treinamento físico pode ainda melhorar o transporte de oxigênio aos tecidos, fazendo com que o hemograma se torne útil na avaliação do atleta durante treinos e competições<sup>13,26</sup>. O eritrograma é a parte do hemograma que avalia o número de células vermelhas (eritrócitos), o volume e o conteúdo de hemoglobina.

Os eritrócitos são as células mais numerosas do sangue, ocupando cerca de 50% do volume total sanguíneo em homens adultos<sup>15</sup>. A eritropoese (formação do eritrócito) é estimulada principalmente pelo hormônio glicoproteico eritropoetina (EPO) que é produzido principalmente nos rins. Além da EPO, fatores nutricionais tais como presença de vitaminas do complexo B, ácido fólico e ferro são necessários para a formação adequada do eritrócito<sup>15</sup>. A sequência de maturação do eritrócito é mostrada na Figura 16.1. O reticulócito corresponde ao estágio final de produção do eritrócito na medula óssea. Essa célula imatura é formada quando o eritroblasto ortocromático expulsa seu núcleo, porém, restos de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) ainda permanecem em seu interior. O aumento do número de reticulócitos no sangue reflete o processo de renovação dos eritrócitos ou eventos hemolíticos (anemia hemolítica, doença hemolítica, hemólise intravascular). A contagem de reticulócitos no sangue periférico é útil na avaliação da resposta ao tratamento da anemia ferropriva e também na investigação do *doping* por EPO<sup>27</sup>.

Embora o eritrócito seja uma célula anucleada e desprovida de mitocôndrias, seu citoplasma possui todo o aparato enzimático para a produção da energia necessária para assegurar a integridade da membrana celular, manter as concentrações iônicas (interna e externa), converter CO<sub>2</sub> em íon bicarbonato (a principal via de transporte de CO<sub>2</sub> dos tecidos para os pulmões), além de prevenir a oxidação da hemoglobina impedindo que se converta em sua forma não funcional, a meta-hemoglobina<sup>28</sup>.

O principal componente proteico dos eritrócitos é a hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos. O O<sub>2</sub> liga-se reversivelmente à hemoglobina nos alvéolos pulmonares e é liberado nos tecidos em função da saturação mais baixa de O<sub>2</sub>. A curva de dissociação da hemoglobina de um indivíduo normal apresenta uma forma sigmoide característica. Vários são os fatores que influenciam no deslocamento dessa curva, por alterar a afinidade entre a hemoglobina e o oxigênio, facilitando a liberação de O<sub>2</sub> para os tecidos. Entre eles, estão a própria pressão parcial de oxigênio (PO<sub>2</sub>) tecidual, o pH e a concentração de 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), seu principal modulador alostérico negativo<sup>28</sup>.

O exercício físico agudo aumenta a viscosidade do sangue, provocando hemoconcentração, a qual resulta da transferência de plasma para o espaço intersticial. Esse efeito é seguido de expansão do volume plasmático entre 24 e 48 h após o exercício, portanto, as análises sanguíneas realizadas em atletas devem respeitar um período mínimo de 48 h em repouso para evitar os efeitos agudos do exercício sobre os parâmetros analisados<sup>29</sup>.

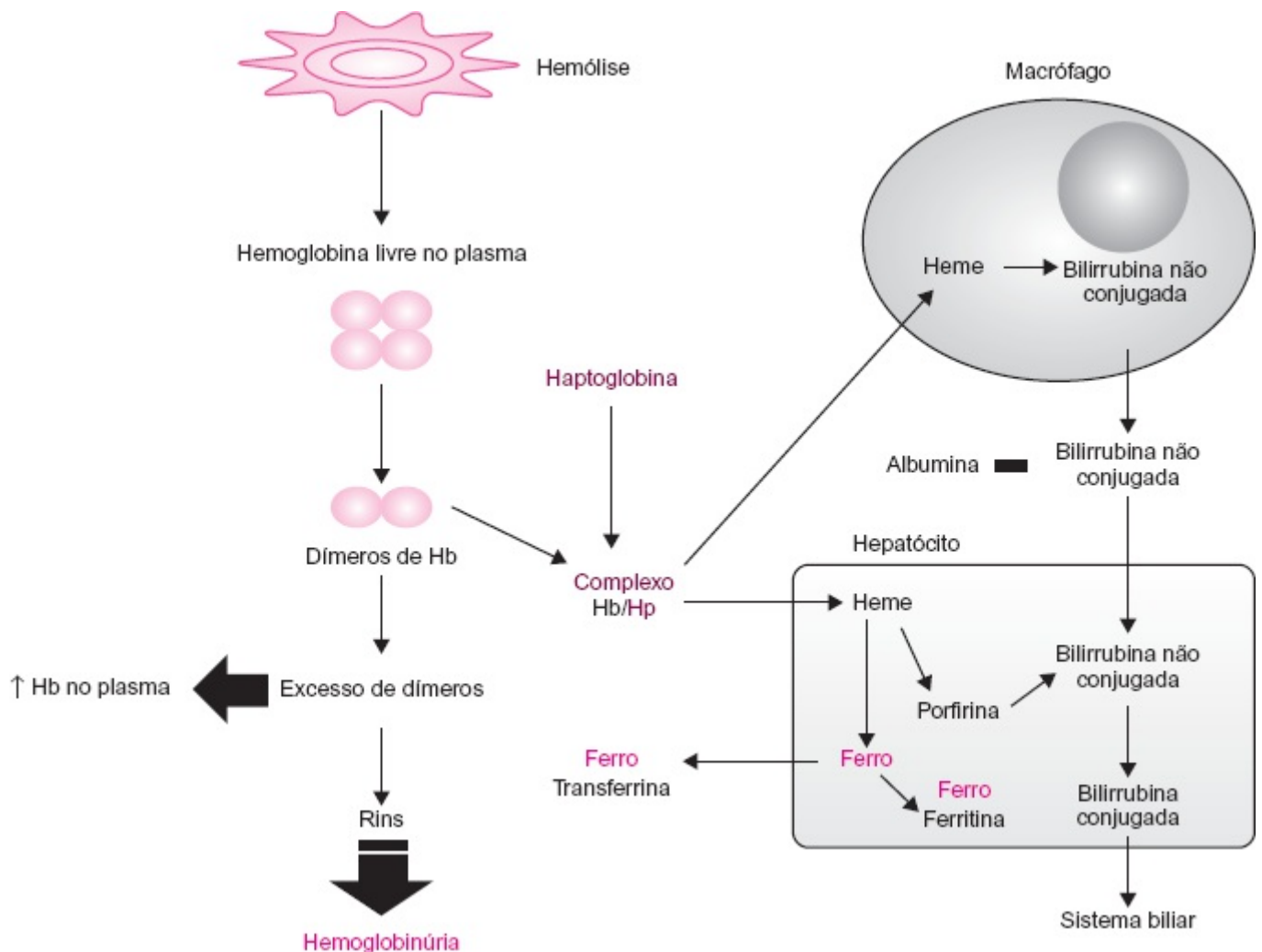
Estudos longitudinais, embora em menor número, têm relatado que atletas de *endurance* possuem menores valores de hematócrito, hemoglobina e eritrócitos em comparação aos atletas praticantes de treino de força ou indivíduos sedentários<sup>26,30</sup>. Sugere-se que este efeito seja principalmente devido à expansão de volume plasmático induzida pelo exercício, que se estabiliza em poucos dias de treinamento<sup>26</sup>, mascarando assim o aumento dos eritrócitos<sup>31</sup>. A hipervolemia e o efeito dilucional do sangue induzidos pelo treinamento de *endurance* podem ser vantajosos para dissipação do calor, maior débito cardíaco e menor número de batimentos/minuto durante o exercício<sup>31</sup>. A diminuição da viscosidade do sangue também aumenta a microcirculação devido a

uma menor resistência do fluxo sanguíneo, melhorando a liberação de  $O_2$  na musculatura<sup>32</sup>.

O eritrograma pode ser útil na avaliação das adaptações positivas ao treinamento, principalmente de *endurance*. Além disso, juntamente com a dosagem de ferro e outros elementos, pode ser útil no diagnóstico da anemia do esporte, condição que na maioria das vezes pode prejudicar o desempenho do atleta<sup>13,26</sup>.

Uma das causas mais comumente relacionadas à anemia do esporte é a hemólise induzida pelo exercício<sup>33</sup>. Esse fenômeno está associado à destruição acelerada dos eritrócitos e a elevada taxa de renovação de células vermelhas em atletas de *endurance*. Entretanto, esse fenômeno também pode ser comumente observado em atletas de outras modalidades (natação, levantamento de peso, ciclismo e remo)<sup>34</sup>. Um dos mecanismos propostos na literatura para a hemólise seria a compressão dos vasos sanguíneos causada pela contração muscular vigorosa envolvida nessas modalidades<sup>35</sup>. Além disso, o alto impacto dos pés no solo durante a corrida está associado a maior grau de hemólise<sup>34</sup>.

A hemólise é também uma das causas comuns de perda de ferro no atleta. A Figura 16.2 mostra o processo resultante da lise dos eritrócitos. Os eritrócitos destruídos liberam hemoglobina livre no plasma e também ferro. O ferro livre pode provocar dano oxidativo às células pela formação de radicais livres pelas reações de Fenton e Harber-Weiss<sup>35</sup>. Para limitar o dano oxidativo, a hemoglobina livre é convertida em dímeros que se ligam à haptoglobina, uma glicoproteína que tem forte afinidade pelos dímeros de hemoglobina livre, e realiza a depuração do conteúdo perdido pelo eritrócito hemolisado<sup>36</sup>.



**Figura 16.2** Processo de hemólise intravascular.

O complexo hemoglobina/haptoglobina (Hb/Hp) tem dois destinos principais: os macrófagos, que irão metabolizar o grupo heme produzindo bilirrubina não conjugada (bilirrubina indireta) – esta bilirrubina é liberada na circulação e, por ser pouco solúvel no plasma, liga-se à albumina e é então transportada para o fígado, no qual é conjugada (bilirrubina direta) e eliminada pelo trato biliar<sup>37</sup>; o complexo Hb/Hp pode ainda seguir para o fígado, liberando o grupo heme para ser metabolizado. O ferro liberado da decomposição do heme, por sua vez, é transportado no plasma pela proteína transferrina, mantendo-o em uma forma solúvel e não tóxica para o organismo. O ferro pode ainda ser armazenado no fígado ligado à proteína ferritina<sup>35</sup>.

Assim, um episódio hemolítico no atleta pode ocasionar: aumento da hemoglobina livre e da bilirrubina indireta no plasma, diminuição da haptoglobina plasmática e hemoglobinúria (presença de hemoglobina na urina)<sup>35</sup>.

Outros componentes do eritrograma são: concentração de hemoglobina (quantificação da massa de hemoglobina presente nos eritrócitos em determinado volume de sangue), hematócrito (volume de eritrócitos em relação ao volume de sangue), volume corpuscular médio (volume médio dos eritrócitos, avalia o tamanho da célula em fentolitros), hemoglobina corpuscular média (razão entre a quantidade de hemoglobina e o número de eritrócitos circulantes) e distribuição da largura dos eritrócitos. Esses parâmetros são úteis na avaliação dos estados de anemia.

Valores de hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM) e hemoglobina corpuscular média (HCM) diminuídos, juntamente com o aumento da distribuição da largura dos eritrócitos, podem indicar deficiência de ferro no atleta<sup>38</sup>. Além da hemólise, outras causas comuns de deficiência de ferro em atletas incluem: sangramento gastrointestinal, hematúria, perdas pelo suor, dieta inadequada, má absorção e demanda aumentada<sup>35,38</sup>.

A deficiência de ferro em atletas pode ser classificada em três estágios de acordo com a gravidade. O Quadro 16.2 mostra os valores de ferritina, hemoglobina e saturação de transferrina no estágio 1 (depleção de ferro na medula óssea, no fígado e no baço, sem anemia), no estágio 2 (eritropoese deficiente devido ao baixo suprimento de ferro para a medula óssea) e no estágio 3 (anemia por deficiência de ferro)<sup>35</sup>.

A análise do percentual de saturação da transferrina com o ferro nos dá um indicativo da quantidade de ferro disponível na circulação, enquanto a dosagem de ferritina constitui um bom indicador dos estoques de ferro hepático disponíveis para a eritropoese. A literatura mostra que os casos mais graves de deficiência de ferro, resultantes em anemia, são responsáveis pela diminuição do desempenho em atletas<sup>26</sup>. A situação mais comum entre atletas de *endurance* é a depleção de ferro (estágio 1), porém, ainda não está bem esclarecido na literatura qual o efeito desta condição sobre os níveis de desempenho e se a suplementação de ferro nesses atletas promove melhora nos níveis de desempenho<sup>35</sup>.

QUADRO 16.2		Valores de ferritina, hemoglobina e saturação de transferrina na deficiência de ferro.		
	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	

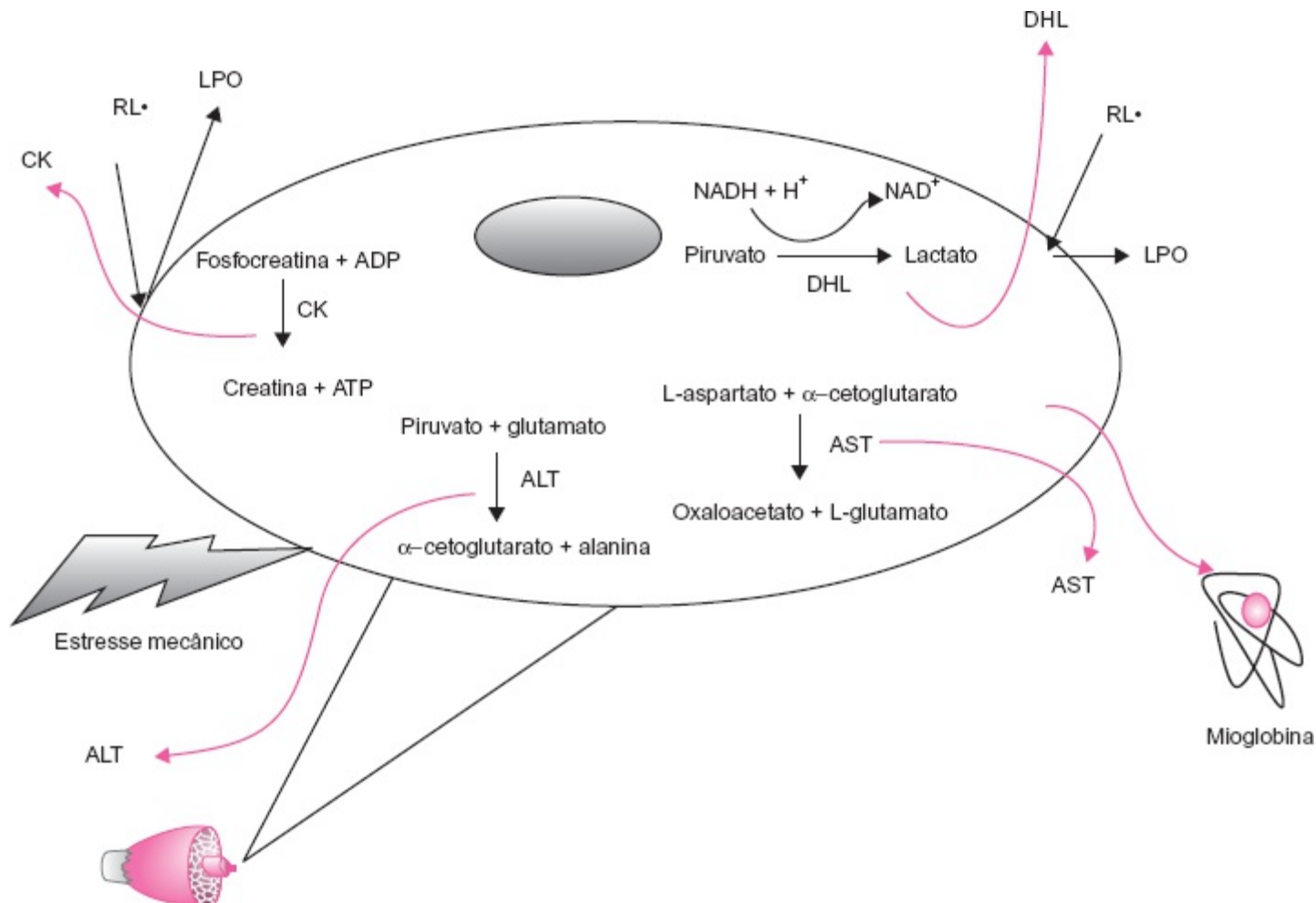
Ferritina (µg/ℓ)	< 35	< 20	< 12
Hemoglobina (g/dℓ)	> 11,5	> 11,5	< 11,5
Saturação de transferrina (%)	> 16	< 16	< 16

## ■ Biomarcadores de lesão tecidual

O exercício físico de diferentes tipos e intensidades pode influenciar as concentrações séricas de vários constituintes sanguíneos<sup>9,29,39</sup>. O monitoramento de alguns metabólitos e da atividade de enzimas musculares no sangue de atletas pode fornecer informações importantes para a prevenção de lesões e verificação das adaptações ao treinamento<sup>9,39</sup>, além de serem muito úteis na adequação nutricional do atleta, evitando assim distúrbios nutricionais que podem prejudicar o desempenho<sup>5</sup>.

O aumento na produção de radicais livres, ERO e espécies reativas de nitrogênio (ERN) que derivam da alta atividade muscular contribui para o aumento do dano muscular e está associado à resposta de fase aguda inflamatória e o subsequente aumento na síntese de citocinas e proteínas inflamatórias<sup>3,40</sup>. O exercício aumenta a produção de radicais livres principalmente pelo aumento do consumo de oxigênio e células fagocitárias ativadas que são recrutadas para o músculo<sup>41</sup>. As espécies reativas podem reagir com ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), proteínas e ácidos graxos poli-insaturados<sup>42</sup>. Além disso, podem atacar os lipídios de membrana produzindo os peróxidos lipídicos, alterando a permeabilidade das células<sup>43</sup>. A Figura 16.3 mostra a ação do estresse mecânico e de radicais livres sobre a membrana da célula muscular esquelética e o consequente extravasamento de enzimas e proteínas intracelulares para a circulação sistêmica.

O dano ao tecido muscular pode ser causado direta ou indiretamente. O dano direto é devido principalmente a lesões por contato<sup>44,45</sup>, mas o principal responsável por esta lesão é o estresse mecânico que acontece durante os treinamentos<sup>19,45</sup>. O dano indireto pode ser originário de diversas situações que reduzem a permeabilidade da membrana (p. ex., drogas, toxinas, alterações de eletrólitos, infecções bacterianas ou virais e distúrbios no metabolismo dos carboidratos)<sup>44</sup>. A lesão muscular está relacionada com a desorganização da estrutura miofibrilar e ruptura de linhas Z, matriz extracelular, lâmina basal e sarcolema, permitindo que algumas proteínas intracelulares sejam liberadas na corrente sanguínea<sup>46</sup>. Dentre elas, podemos citar: creatinocinase (CK, *creatine kinase*), desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST) e mioglobina. Essas proteínas possuem funções distintas no metabolismo energético intracelular (ver Figura 16.3), porém, são utilizadas na clínica como marcadores plasmáticos de estado funcional do músculo. O aumento em sua atividade ou concentração plasmática pode funcionar como indicador de dano muscular ou adaptação muscular ao treino<sup>9,44</sup>.



**Figura 16.3** Lesão na célula muscular por ação dos radicais livres e estresse mecânico e o consequente extravasamento de proteínas intracelulares para a circulação sistêmica. ADP = difosfato de adenosina; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; ATP = trifosfato de adenosina; CK = creatinocinase; DHL = desidrogenase láctica; LPO = peróxidos lipídicos; NAD = dinucleotídio de nicotinamida e adenina; NADH = dinucleotídio de nicotinamida e adenina reduzido; RL = radicais livres.

A enzima CK é uma proteína globular dimérica com massa molecular de 43 a 45 kDa por unidade. Catalisa a refosforilação de difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*) a trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) usando a fosfocreatina (PCr) como reservatório de fosforilação. Três isoformas dessa enzima estão presentes no citoplasma do músculo esquelético (CK-MM), miocárdio (CK-MB) e cérebro (CK-BB) e outras duas isoformas são encontradas na mitocôndria<sup>14</sup>. Por causa de sua distribuição em diferentes tecidos, fornece informações distintas sobre o dano tecidual: CK-MM é um marcador de dano muscular esquelético, CK-MB é um marcador de infarto agudo do miocárdio e CK-BB é um marcador de dano cerebral<sup>44</sup>.

Estudos com sujeitos que realizam exercícios específicos de curta duração mostram que o tempo de liberação da CK na corrente sanguínea e sua depuração do plasma dependem de nível de treinamento, tipo, intensidade e duração do exercício. Valores de CK no plasma chegam a praticamente o dobro dos valores basais 8 h depois de uma sessão de treino de força<sup>47</sup>. Após uma sessão aguda de exercício pliométrico, os níveis plasmáticos de CK chegam a valores máximos entre 48 e 72 h de recuperação<sup>48</sup>. A atividade da CK no plasma pode aumentar aproximadamente 7 vezes o nível basal após 48 h do término de uma partida de futebol<sup>49</sup>.

Embora amplamente utilizada como biomarcador de lesão muscular esquelética, os valores da

CK no plasma de indivíduos fisicamente ativos e atletas submetidos ao mesmo regime de treinos e competições mostram alta variabilidade intraindividual e distribuição não gaussiana<sup>9,39</sup>. A CK possui diferenças marcantes entre os sexos, com menores valores basais nas mulheres em comparação aos homens. Os níveis de estrogênio podem ser um importante fator na manutenção da estabilidade da membrana pós-exercício<sup>50</sup>. Além disso, a CK pode ser influenciada diretamente pela massa muscular e pela etnia<sup>51</sup>. Os valores de referência para a atividade da CK no plasma em jogadores de futebol ( $< 1.338 \text{ U/}\ell$ )<sup>9</sup> e indivíduos fisicamente ativos ( $< 1.309 \text{ U/}\ell$ )<sup>52</sup> são marcadamente mais elevados que os valores previamente descritos na literatura para indivíduos não praticantes de atividade física ( $< 207 \text{ U/}\ell$ )<sup>53</sup>.

A DHL é uma enzima essencialmente citoplasmática de transferência de hidrogênio que catalisa a interconversão de piruvato e lactato (ver Figura 16.3) com concomitante interconversão de dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*) +  $\text{H}^+$  e dinucleotídio de nicotinamida e adenina ( $\text{NAD}^+$ , *nicotinamide adenine dinucleotide*)<sup>44</sup>. Existem cinco isoenzimas da DHL (DHL1 a 5), sendo que no músculo cardíaco, nos rins e nos eritrócitos predominam DHL1 e DHL2 e no fígado e no músculo esquelético, DHL4 e DHL5). Devido à sua ampla distribuição tecidual, elevação sérica de DHL ocorre em várias situações clínicas (p. ex., infarto do miocárdio, hemólise, anemia megaloblástica, alterações hepáticas e renais e lesões do músculo esquelético). Os ensaios bioquímicos disponíveis geralmente quantificam a atividade da DHL total. A separação por eletroforese em gel de agarose ou acetato de celulose é o procedimento mais comum para a separação das diferentes isoenzimas da DHL<sup>14</sup>.

O exercício físico agudo induz aumento significativo na DHL dependente da intensidade e da duração do esforço<sup>20,54</sup>. Os valores encontrados no sangue de atletas em repouso são mais elevados (180 a 418  $\text{U/}\ell$ ) em comparação a indivíduos não praticantes de atividade física (125 a 220  $\text{U/}\ell$ ) e podem variar de acordo com o método de análise, a idade, a etnia e a massa muscular<sup>14,55</sup>.

As aminotransferases (ALT e AST) são exemplos de enzimas que catalisam a interconversão de aminoácidos a oxoácidos pela transferência de grupos amino<sup>14</sup>. A AST possui isoformas mitocondriais e citoplasmáticas, está localizada principalmente no interior das células do músculo esquelético, miocárdio, fígado, eritrócitos e rins. A ALT é exclusivamente citoplasmática, está presente primariamente no fígado e nos rins, sofrendo pouca influência da atividade física<sup>52</sup>. A atividade da AST está elevada imediatamente após sobrecarga muscular e permanece elevada por até 24 h<sup>56</sup>. A quantificação de ALT e AST e o cálculo da relação AST/ALT são bons indicadores utilizados no monitoramento de pacientes com doença hepática crônica. Valores elevados de ALT estão relacionados a hepatite aguda, principalmente por vírus, álcool, esteatose hepática e uso de esteroides anabólicos<sup>44</sup>.

Na lesão hepática induzida pelo acetaminofeno (analgésico comumente utilizado por atletas), além da elevação na atividade das aminotransferases, a gamaglutamiltransferase (GGT) pode estar elevada<sup>57</sup>. A GGT é uma enzima microsomal cuja atividade aumenta em pessoas que ingerem álcool, barbitúricos e outras substâncias em razão da indução de síntese enzimática como resposta fisiológica à exposição. A sua quantificação é bastante útil no diagnóstico de hepatite de origem alcoólica e aproximadamente 60 a 80% dos pacientes usuários crônicos do álcool exibem níveis séricos elevados de GGT<sup>14</sup>.

Além das enzimas, algumas proteínas de baixo peso molecular, como a mioglobina e as



troponinas, podem estar elevadas no plasma após dano tissular<sup>44</sup>. A mioglobina é uma hemoproteína que atua principalmente armazenando oxigênio nos tecidos (cardíaco e esquelético) e seus valores são significativamente mais elevados em indivíduos praticantes de atividade física regular ( $< 133 \text{ ng/mL}$ ) em comparação aos sedentários ( $< 85 \text{ ng/mL}$ )<sup>58</sup>. Após exercícios extenuantes, pode ocorrer lesão muscular disseminada (rabdomiólise) e a mioglobina e outras proteínas intracelulares são liberadas como resultado da degradação da célula muscular. A mioglobina é essencialmente eliminada pelos rins<sup>44</sup> e concentrações aumentadas desta proteína no soro e na urina estão associadas a maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda e alta mortalidade; esse risco aumenta principalmente nos casos de uso de esteroides anabólicos androgênicos<sup>44,59</sup>. Assim como a CK, a mioglobina pode ser utilizada como um marcador de sobrecarga muscular durante treinamento e apresenta boa correlação com CK e neutrófilos circulantes liberados em resposta ao estresse do treino<sup>60</sup>.

Em resumo, monitorar as alterações séricas nas enzimas de origem muscular pode ser uma maneira indireta de monitorar os efeitos adaptativos do treinamento e prevenir lesões musculares devidas à sobrecarga. Além disso, as enzimas possuem ampla distribuição em diferentes tecidos e podem fornecer informações úteis na avaliação clínica de patologias presentes no atleta, como por exemplo, lesões hepáticas e cardíacas e processos hemolíticos.

## ■ Biomarcadores de estresse metabólico

O processo inflamatório local prolongado e a ação não controlada dos neutrófilos podem danificar outras células próximas ao local inflamatório devido ao aumento da produção de ERO, comprometendo a integridade das células musculares e contribuindo para a instalação de um estado inflamatório sistêmico<sup>19</sup>. Para tentar conter a ação deletéria das ERO, as células teciduais e os fluidos biológicos contêm antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos<sup>61</sup>.

O ácido úrico é o principal antioxidante não enzimático presente em fluidos biológicos como sangue e saliva, respondendo por cerca de 70% da capacidade antioxidante total<sup>62,63</sup>. É o produto final de degradação das purinas, sua síntese é catalisada pela enzima xantina oxidase e a excreção acontece principalmente pela via renal. A concentração de ácido úrico nos diferentes fluidos biológicos é influenciada por fatores como ingestão aumentada de purinas e atividade física<sup>64</sup>. As concentrações de ácido úrico no sangue de indivíduos fisicamente ativos ( $4 \text{ a } 8,3 \text{ mg/dL}$ ) são ligeiramente mais elevadas quando comparadas às dos indivíduos saudáveis não praticantes de atividade física ( $3,8 \text{ a } 7,9 \text{ mg/dL}$ )<sup>52,53</sup>. Por apresentar concentrações facilmente mensuráveis na saliva, o ácido úrico salivar tem sido utilizado no monitoramento dos efeitos da hemodiálise<sup>64</sup>, na avaliação de pacientes com gota<sup>65</sup> e para monitorar a capacidade antioxidante de atletas em treinamento<sup>66</sup>. O exercício agudo, seja resistido ou aeróbico, promove aumentos nos valores séricos e salivares de ácido úrico que são proporcionais à intensidade do exercício como uma opção de técnica menos invasiva de avaliação<sup>63,65,67</sup>.

O sistema antioxidante também é composto de outras moléculas de baixo peso molecular além do ácido úrico (p. ex., ácido ascórbico, albumina, ceruloplasmina, ferritina, bilirrubina e vitamina E) e enzimas (p. ex., superóxido dismutase [SOD], catalase, glutathione peroxidase [GPx] e glutathione reduzida [GSH])<sup>61,68</sup>. Entretanto, a medida isolada dos antioxidantes não enzimáticos é mais trabalhosa e menos representativa da capacidade antioxidante total e não é capaz de reproduzir a possível interação entre os diferentes antioxidantes. Nesse sentido, existem vários

métodos disponíveis para a quantificação da capacidade antioxidante total em amostras de sangue ou saliva<sup>63,69,70</sup>. Os ensaios para quantificar a capacidade antioxidante total podem ser úteis no monitoramento de atletas em períodos de treinos ou competição<sup>63</sup>. Atletas e indivíduos fisicamente ativos possuem valores de capacidade antioxidante total mais elevados em comparação aos não praticantes de atividade física, o que lhes confere maior proteção contra os efeitos deletérios das ERO produzidas durante o exercício<sup>63,71</sup>. Dessa forma, a diminuição da capacidade antioxidante total pode indicar a instalação de um processo de estresse oxidativo no atleta. Por outro lado, o aumento da capacidade antioxidante pode refletir respostas adaptativas positivas ao treinamento<sup>71,72</sup>.

Outros metabólitos plasmáticos, como ureia e creatinina, também são usados para monitorar os efeitos do treinamento. A ureia é o produto final da degradação das proteínas e é sintetizada no fígado a partir da amônia derivada do nitrogênio dos aminoácidos. A ureia é formada através do ciclo da ureia por enzimas exclusivamente hepáticas. Parte da síntese da ureia acontece na mitocôndria e as etapas restantes acontecem no citosol da célula<sup>14</sup>.

Por ser excretada quase exclusivamente pelos rins, a ureia plasmática é utilizada na clínica como um marcador de função renal. Os principais fatores que influenciam o aumento das concentrações plasmáticas de ureia durante o período de treinos são: aumento da ingestão e *turnover* proteico, redução na ingestão de água e reposição inadequada de glicogênio após exercício<sup>73</sup>. Embora as concentrações plasmáticas de ureia respondam ao treinamento, os valores de referência para indivíduos fisicamente ativos (18 a 50 mg/dℓ) são similares aos de uma população saudável não exercitada, mostrando diferenças apenas no limite inferior do intervalo de referência<sup>53</sup>. A dosagem plasmática de ureia pode ser usada como um marcador de catabolismo proteico durante períodos de treinamento. Monitorar simultaneamente as concentrações de ureia e a atividade da CK pode ser útil na detecção precoce da intolerância ao treino<sup>74,75</sup>.

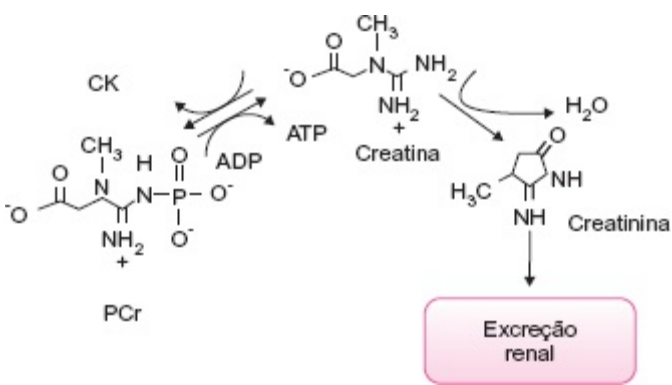
A creatinina é o anidrido cíclico da creatina que é gerado como produto final da decomposição da PCr. A Figura 16.4 mostra a reação de interconversão da PCr em creatina catalisada pela enzima CK que fornece energia (ATP) de forma rápida para a contração muscular.

Diariamente, cerca de 1 a 2% da creatina livre são convertidos de maneira espontânea e irreversível em creatinina de uma forma constante e proporcional à massa muscular do indivíduo, sendo depois excretada pelos rins<sup>14</sup>. A concentração sérica de creatinina é amplamente aceita como marcador de função renal na clínica médica<sup>76</sup>. Além da massa muscular, a concentração sérica de creatinina pode sofrer influência de idade, sexo, etnia e atividade física<sup>77</sup>. O exercício físico agudo pode alterar as concentrações séricas de creatinina, dependendo da gravidade e da duração do exercício, e este aumento é transitório mesmo após esforços extenuantes<sup>78</sup>.

As concentrações séricas de creatinina em atletas profissionais podem variar de acordo com a modalidade praticada, a carga de treinos, a predominância de metabolismo aeróbico/anaeróbico, a frequência e a duração das competições e o período anual de treinos<sup>78</sup>. O Quadro 16.3 mostra os valores séricos de creatinina (média  $\pm$  desvio-padrão) em diferentes modalidades em comparação com indivíduos não praticantes de atividade física de mesmo sexo e faixa etária.

Os valores de referência comumente adotados na clínica para indivíduos saudáveis e não praticantes de atividade física do sexo masculino (0,7 a 1,3 mg/dℓ) não devem ser adotados para comparação dos resultados de atletas devido à possibilidade de interpretações inadequadas<sup>78</sup>. Em indivíduos do sexo masculino, fisicamente ativos e representativos da população brasileira, esse valor é significativamente mais elevado (0,88 a 1,5 mg/dℓ)<sup>53</sup>. É importante ressaltar que os

valores apresentados no Quadro 16.3 foram obtidos a partir de estudos com indivíduos de diferentes etnias, o que reforça a necessidade de se adotarem intervalos de referência específicos para cada população.



**Figura 16.4** Formação e excreção da creatinina a partir de PCr. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; CK = creatinocinase; PCr = fosfocreatina.

QUADRO 16.3		Valores séricos de creatinina (média ± desviopadrão) em atletas do sexo masculino comparados a indivíduos não praticantes de atividade física.		
Modalidade	Creatinina sérica – atletas (mg/dλ)	Creatinina sérica – indivíduos não praticantes de atividade física (mg/dλ)	Valor de p	Referência
Ciclismo profissional	0,93 ± 0,07	1 ± 0,1	< 0,01	79
Rúgbi	1,3 ± 0,11	1 ± 0,1	< 0,01	79
Jogadores de futebol profissional	1,27 ± 0,09	1 ± 0,1	< 0,01	79
Triatlo	0,99 ± 0,07	1 ± 0,1	< 0,01	80
Basquete	1,15 ± 0,07	1 ± 0,1	< 0,01	80
Ciclistas amadores	0,86 ±	0,95 ± 0,2	< 0,01	81

Atletas de diferentes modalidades possuem concentrações séricas de creatinina mais elevadas, principalmente pela maior média de massa muscular. A massa muscular é o componente mais importante do *pool* de creatina e consequente produção de creatinina<sup>78</sup>. Por apresentar boa

correlação com a massa muscular, a creatinina sérica pode ser utilizada durante os períodos de treinos para avaliar a perda ou o ganho de massa pelo atleta. Por ser excretada de forma relativamente constante, a dosagem de creatinina urinária tem grande utilidade para validar testes *antidoping*<sup>78–81</sup>.

## ► Interpretando os resultados laboratoriais

### ■ Intervalos de referência populacionais

Os resultados dos testes laboratoriais são frequentemente usados na clínica para diagnosticar, monitorar ou prevenir diferentes patologias. A maneira de interpretação mais utilizada é comparar os valores dos parâmetros do indivíduo com intervalos de referência (IR), que foram obtidos a partir de uma população definida. Os IR são valores para um teste de laboratório que são obtidos a partir de uma população específica, tipicamente descritos por limites de referência superior e inferior.

A International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) estabeleceu em 1986 a terminologia, os procedimentos analíticos e as análises estatísticas para o cálculo dos IR<sup>82</sup>. A Figura 16.5 mostra o procedimento recomendado pela IFCC para o estabelecimento de intervalos de referência.

Um indivíduo de referência é um indivíduo escolhido para a comparação com base em critérios definidos<sup>82</sup>. Para estudos de ciência do esporte, é importante considerar que o treinamento físico promove alterações significativas no número de células sanguíneas, atividades de enzimas e concentração de proteínas e metabólitos<sup>29,39</sup>. As características do treinamento ou da modalidade esportiva podem promover diferentes respostas adaptativas que podem refletir em cada analito. Por exemplo, atletas de *endurance* têm menores hematócrito, hemoglobina e contagem de eritrócitos em comparação com indivíduos que realizam treinamento de força<sup>26</sup>. A concentração de creatinina sérica pode variar de acordo com a modalidade praticada<sup>81</sup>. Além disso, os biomarcadores bioquímicos e hematológicos podem ser influenciados por idade, massa corporal, genótipo, etnia, sexo, dieta, ritmo circadiano<sup>83</sup> e variação biológica<sup>39</sup>. Assim, a seleção de um indivíduo de referência deve incluir as características de treino ou modalidade esportiva.

A população de referência é composta de todos os possíveis indivíduos de referência de um grupo da amostra de referência. A IFCC recomenda o número mínimo de 120 sujeitos para obter estimativas confiáveis e intervalos de confiança<sup>82</sup>. Esse número mínimo pode ser um inconveniente quando se decide estimar IR para modalidades específicas, como por exemplo, futebol e vôlei ou esportes individuais. Além disso, quando o grupo de referência é composto de atletas profissionais, é importante considerar possíveis variações sazonais que os parâmetros sanguíneos possam sofrer durante o período de treinamento e competição<sup>84</sup>.



**Figura 16.5** Algoritmo para estimar intervalos de referência de acordo com as normas da International Federation of Clinical Chemistry. Adaptada de Solberg<sup>82</sup>.

Os valores de referência são os valores obtidos a partir de indivíduos de referência para um determinado analito (o constituinte que será analisado)<sup>82</sup>. Os valores de referência são sensíveis às variações pré-analítica e analítica, portanto, técnicas padronizadas de coleta, processamento e análise de amostras devem ser utilizadas para minimizar as fontes de erro<sup>85</sup>.

Após as análises das amostras de referência, um histograma deve ser gerado para inspecionar a distribuição dos dados para a identificação e a remoção dos valores deslocados (*outliers*). A Figura 16.5 mostra que a escolha do método de cálculo estatístico do IR depende da distribuição dos dados (gaussiana ou não gaussiana). A Figura 16.6 mostra o exemplo de um histograma de frequências apresentando distribuição gaussiana com os percentis 2,5 e 97,5 (limites mínimo e máximo, respectivamente) e os intervalos de confiança (IC) de 90% correspondentes.

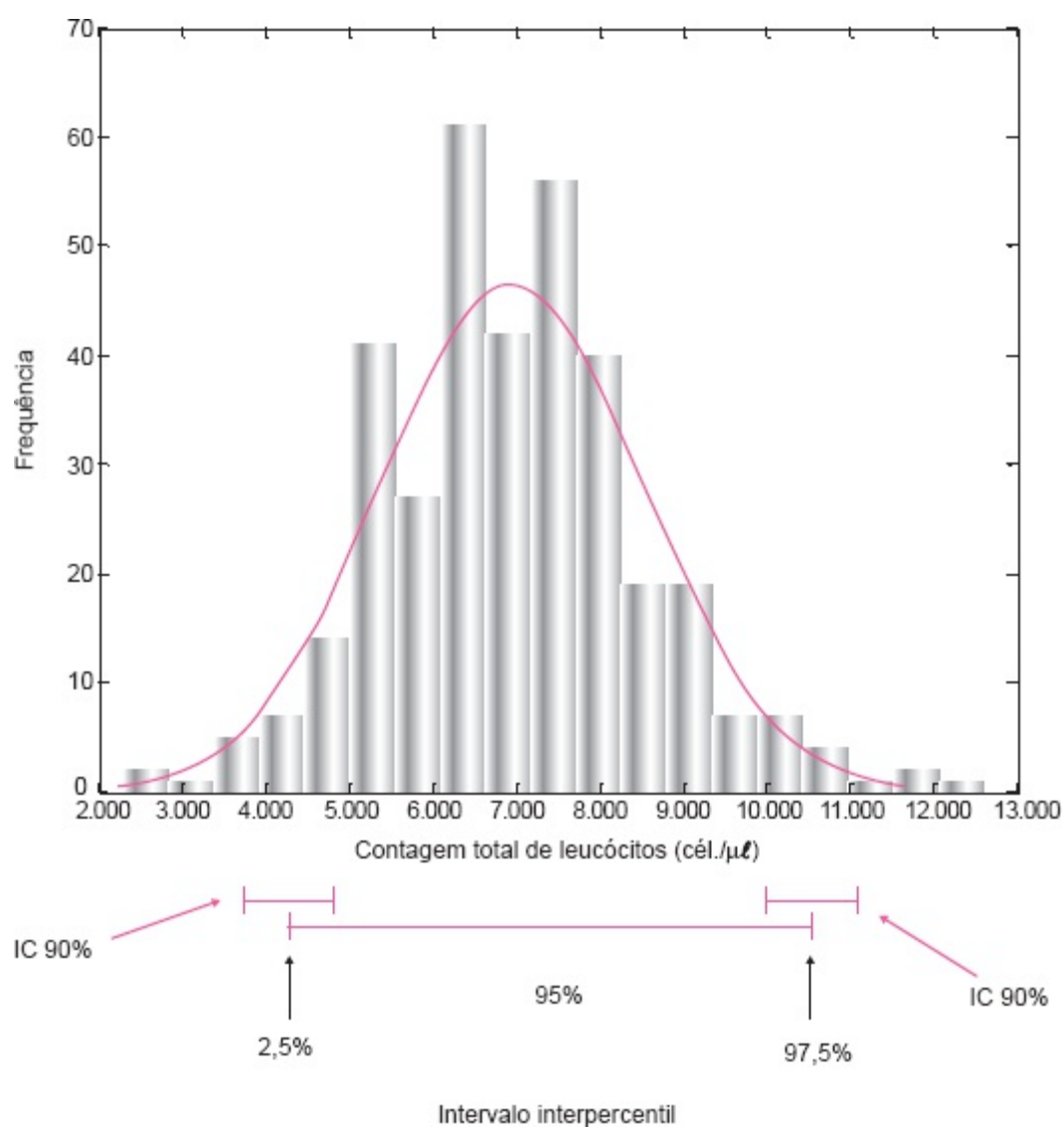
Uma das dificuldades de se verificar os efeitos de treinos sobre os parâmetros sanguíneos é a escassez de IR obtidos de uma população de referência fisicamente ativa seguindo as normas da IFCC. Ainda são poucos analitos que possuem valores de referência definidos para população fisicamente ativa ou atletas<sup>9,39,53,58</sup> e, desta forma, uma alternativa para a interpretação dos resultados é a comparação individual de análises do mesmo indivíduo.

## ■ Diferença crítica

A comparação dos valores individuais dos parâmetros sanguíneos com IR obtidos a partir de uma população de referência fisicamente ativa tem certas limitações e uma delas é que os resultados dos testes de laboratório podem ser influenciados por flutuações naturais que são específicas para um cada analito: este fenômeno é chamado de variação biológica<sup>86</sup>. A variação biológica deve ser sempre considerada em estudos longitudinais com análises de sangue em série do mesmo indivíduo.

A concentração de um analito pode oscilar de forma individual e aleatória para cada paciente/pessoa ao longo do tempo. Em condições estáveis, essa variação geralmente apresenta uma distribuição gaussiana<sup>86</sup>. O cálculo da média e desviopadrão dessa oscilação individual nos

permite conhecer a variação biológica intraindividual ( $VB_I$ ). Para facilitar a comparação dos analitos entre indivíduos, o coeficiente de variação biológica intraindividual ( $CV_I\%$ ) é calculado ( $CV_I\% = \text{desvio-padrão}/\text{média intraindividual} \times 100$ ). O Quadro 16.4 mostra um exemplo de variação biológica na atividade da enzima CK em amostras de soro coletadas mensalmente em um atleta de *endurance*. Os dados mostram que o mesmo indivíduo pode se situar em diferentes regiões do intervalo de referência sem apresentar alterações significativas<sup>39</sup>.



**Figura 16.6** Histograma de frequências para uma distribuição gaussiana da contagem de leucócitos. Intervalo interpercentil: 2,5% (limite mínimo) e 97,5% (limite máximo)<sup>90</sup>. IC = intervalo de confiança.

QUADRO 16.4		Exemplo hipotético de coeficiente de variação biológica intraindividual para a atividade sérica da creatinocinase (U/l) de um atleta em treinamento.					
1º resultado	2º resultado	3º resultado	4º resultado	5º resultado	μ	DP	CVI (%)
1.214	1.055	667	557	560	667	304	46



Outro componente importante do resultado é a variação biológica entre sujeitos ( $VB_G$ ). Esta nos permite estimar o coeficiente de variação entre sujeitos ( $CV_G$ ), que é obtido pela média e desvio-padrão entre diferentes sujeitos. Por exemplo, se a média de valores de CK para 10 jogadores de futebol durante uma coleta do período de treinamento for = 390 U/ℓ e o desvio-padrão = 266 U/ℓ, o  $CV_G\%$  calculado para esta análise será 68%. Isso significa que os valores de CK podem oscilar para o mesmo atleta em torno de 46% e entre os diferentes atletas em até 68%. Tanto o  $CV_I$  quanto o  $CV_G$  podem ser estimados ou compilados de bancos de dados disponíveis para vários analitos em indivíduos saudáveis e não praticantes de atividade física<sup>87</sup>.

Além da variação biológica, as variações préanalítica e analítica também podem influenciar nos resultados obtidos. A variação pré-analítica pode ser minimizada pela adoção de instruções padronizadas aos sujeitos antes da coleta e protocolos escritos para realização da coleta, transporte e processamento das amostras<sup>88</sup>. Todas as técnicas de medição analítica (manual ou automática) têm algumas fontes de variabilidade intrínseca. Essa variabilidade não pode ser completamente eliminada, mas pode ser minimizada pela adoção de práticas de qualidade do laboratório e da escolha correta de equipamentos, reagentes e metodologias<sup>89</sup>. Podemos identificar dois tipos de variação analítica: randômica (precisão) e sistemática (*bias*).

A variação analítica pode ser estimada pelo cálculo do coeficiente de variação analítica ( $CV_A$ ), obtido através da média e desvio-padrão dos resultados do controle interno da qualidade. A variação analítica pode ser reduzida pela correta manutenção do equipamento e monitorada com a utilização de amostras-controle. O protocolo do controle interno da qualidade (CIQ) deve incluir a análise de amostras-controle que simulem a matriz empregada nos valores de referência<sup>85,89</sup>. A análise estatística dos resultados do controle pode ser realizada pela elaboração do gráfico de Levey-Jennings para cada analito e aplicação das regras múltiplas de Westgard – neste caso, é necessário utilizar no mínimo dois níveis de concentração diferentes para o CIQ<sup>89</sup>.

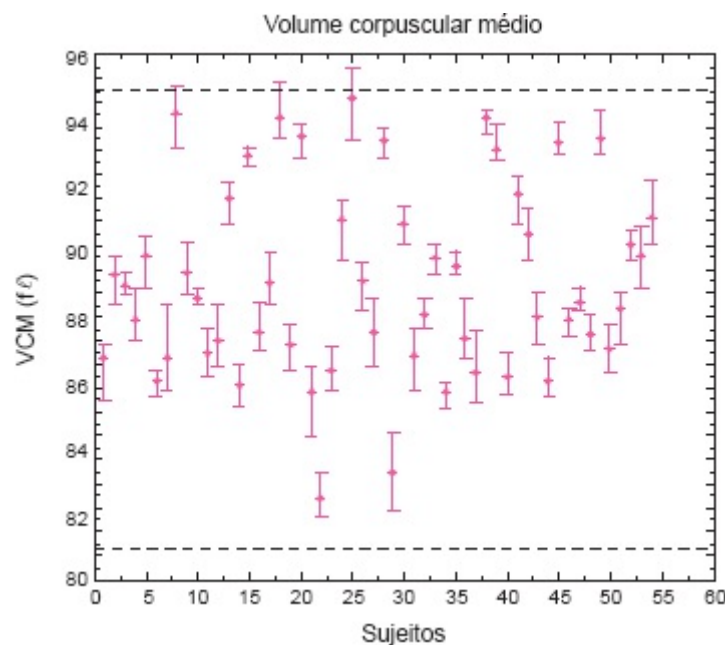
Além disso, é importante estabelecer os critérios de especificação da qualidade analítica a serem adotados como metas do desempenho. Dentre os modelos propostos na literatura, a especificação da qualidade analítica baseada na variação biológica é amplamente aceita e apresenta algumas vantagens, tais como: facilidade de aplicação em todos os laboratórios, independentemente do porte, da localização e do tipo, além de possuir metas de imprecisão e *bias* concretamente definidos para mais de 180 analitos<sup>85</sup>. Nesse modelo, a imprecisão dos ensaios pode obedecer a três níveis de desempenho de acordo com os valores de  $CV_I$ : desempenho mínimo ( $CV_A < 0,75 \times CV_I$ ), desempenho desejável ( $CV_A < 0,5 \times CV_I$ ) e desempenho ótimo ( $CV_A < 0,25 \times CV_I$ )<sup>85</sup>.

A análise de resultados de amostras consecutivas pela comparação com IR populacionais é útil quando  $CV_I > CV_G$ <sup>85</sup>. Entretanto, a maioria dos analitos quantificados no laboratório clínico possui  $CV_I < CV_G$ . A razão entre  $CV_I$  e  $CV_G$  é chamada de índice de individualidade (II). Quanto menor o II, maior a individualidade ( $CV_I < CV_G$ ) inerente do analito testado<sup>85</sup> e, de maneira geral, quando o  $II > 1,4$  ( $CV_I > CV_G$ ), a comparação do resultado de um exame laboratorial com valores obtidos de população de referência é favorecida<sup>86,87</sup>. A Figura 16.7 ilustra um analito com  $II < 0,6$  (VCM) e a Figura 16.8, outro com  $II > 1,4$  (proteína C reativa).

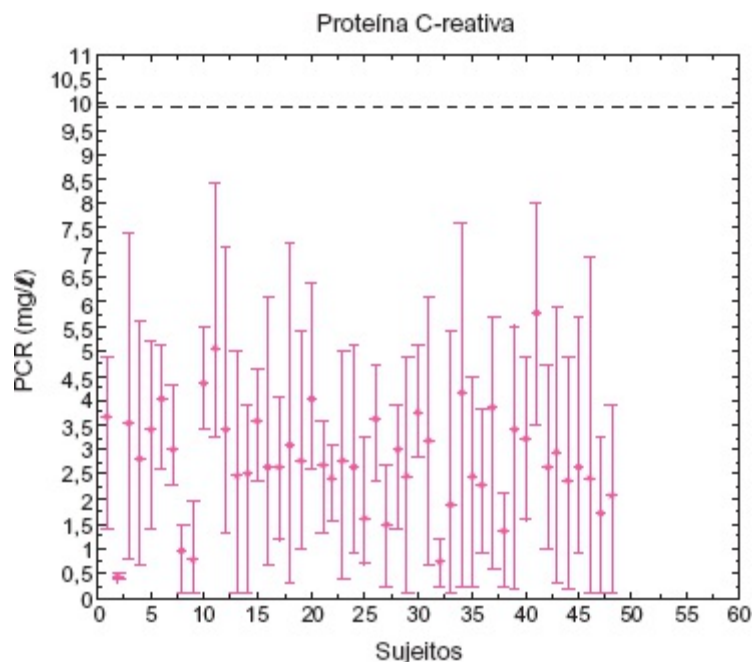
Ao analisar os dados da Figura 16.7, podemos observar que analitos com  $II < 0,6$  precisam de

alterações individuais muito significativas para que sejam detectadas pelos IR tradicionais (percentis inferior e superior). Nesse caso, somente aqueles indivíduos que se apresentam próximos aos limites mínimo e máximo do IR serão detectados mais facilmente por meio dessa ferramenta de interpretação. Por outro lado, na Figura 16.8, podemos observar que analitos com  $II > 1,4$  possuem variações individuais mais extensas, que serão mais facilmente detectadas através dos IR convencionais.

O monitoramento de atletas por meio de biomarcadores sanguíneos demanda várias análises de sangue ao longo do ano. Nesse caso, para que a interpretação dos resultados provenientes de análises consecutivas de um mesmo sujeito ofereça maior sensibilidade, propõe-se considerar as variações analítica e biológica inerentes ao teste, que estão contidas nos cálculos da diferença crítica ou *reference change value* (RCV) para cada analito<sup>91</sup>. O RCV define o percentual de alteração que deve ser excedido em um teste subsequente para que exista uma diferença significativa entre duas medidas consecutivas. O termo RCV foi introduzido por Harris e Yasaka<sup>91</sup> e pode ser obtido através da seguinte fórmula:



**Figura 16.7** Variação biológica para volume corpuscular médio (VCM). Valores apresentados mostram média, valores mínimo e máximo para cada indivíduo em quatro momentos distintos. *Linhas pontilhadas horizontais* representam o intervalo de referência (IR) (percentil inferior: 2,5; percentil superior: 97,5), obtido de sujeitos ( $n = 300$ ) da mesma população fisicamente ativa<sup>90</sup>.



**Figura 16.8** Variação biológica para as concentrações de proteína C reativa (PCR) em indivíduos fisicamente ativos. Valores apresentados mostram média, valores mínimo e máximo para cada indivíduo em quatro momentos distintos. *Linha pontilhada horizontal* representa o intervalo de referência superior (percentil 97,5) para a mesma população fisicamente ativa<sup>90</sup>.

$$RCV = 2^{1/2} \times Z_p \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Em que:  $2^{1/2}$  denota a probabilidade de mudança bidirecional e  $Z_p$  denota o desvio-padrão correspondente ao nível de significância estatística ( $1,96 = 95\%$  e  $2,58 = 99\%$ )<sup>86,87,91</sup>.

Alguns pesquisadores têm se dedicado a estabelecer os valores de RCV para vários analitos em indivíduos saudáveis não fisicamente ativos<sup>92-96</sup> ou com determinadas patologias<sup>97</sup>. Recentemente, os componentes da variação biológica e RCV em indivíduos praticantes de atividade física regular e periodizada foram estabelecidos para as análises mais utilizadas nas avaliações de atletas durante treinamentos<sup>39</sup>.

O RCV já foi utilizado na avaliação da toxicidade induzida por medicamentos<sup>96</sup>, no monitoramento pós-operatório de transplantes renais<sup>98</sup> e na avaliação de níveis séricos de vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis<sup>95</sup>. A utilização do RCV para sujeitos fisicamente ativos pode aumentar a sensibilidade/especificidade das análises bioquímicas como marcadoras dos efeitos do treino, permitindo uma análise mais aprofundada e individualizada. O RCV permite avaliar a mudança unidirecional (apenas aumento ou diminuição significativa do resultado) ou bidirecional (aumento e diminuição significativa do resultado).

Nos últimos anos, aumentou a preocupação de pesquisadores da área da ciência do esporte em monitorar analitos no sangue de atletas, a fim de prevenir os estados de intolerância ao treino e a síndrome do *overtraining*. No entanto, ainda são escassos na literatura estudos realizados com indivíduos praticantes de atividade física regular ou atletas que considerem a variação biológica, e na maioria das vezes o componente de variação analítico também é negligenciado.

Recentemente, a Union Cycliste Internationale (UCI) e a World Anti-Doping Agency (WADA) introduziram a obrigatoriedade do passaporte biológico do atleta<sup>13</sup>. Trata-se de uma forma indireta

de detectar o uso de eritropoetina recombinante ou transfusão de sangue como *doping*, pela avaliação individualizada da variação biológica de vários parâmetros hematológicos<sup>99</sup>. Os valores de RCV, estabelecidos a partir de sujeitos fisicamente ativos em população fisicamente ativa representativa da população brasileira, permitem detectar essa modalidade de *doping* por meio da avaliação do hemograma do atleta em análises seriadas ao longo da temporada.

Por se tratar de um conceito muito recente, vamos exemplificar nos Quadros 16.5 e 16.6 a aplicação do RCV na interpretação de resultados de sangue em duas situações: situação 1 (aumento significativo dos valores de um mesmo indivíduo, porém, dentro de valores de referência populacionais) e situação 2 (diminuição significativa dos valores do mesmo indivíduo).

Em resumo, a utilização conjunta de intervalos de referência obtidos a partir de populações definidas e o RCV são importantes ferramentas para a correta interpretação de resultados de biomarcadores sanguíneos no monitoramento de atletas em treinamento e competições. A correta utilização dessas duas ferramentas pode aumentar a sensibilidade e a especificidade na interpretação desses resultados, não apenas na verificação de adaptações positivas ao treinamento, mas também na prevenção de estado de intolerância ao treino, patologias e alterações nutricionais que possam prejudicar o desempenho do atleta.

## QUADRO 16.5

Exemplo de aumento significativo dos valores de creatinocinase (CK) com utilização do *reference change value* (RCV), porém, dentro de valores de referência populacionais.

### Situação 1

Um atleta de *endurance*, sexo masculino, em fase preparatória para competição, é submetido a duas avaliações sanguíneas em intervalos de 15 dias. A seguir, os resultados da atividade da CK no plasma. As coletas foram sempre realizadas 48 h após a última sessão de treinos para evitar as influências agudas do exercício sobre os parâmetros

Análise 1 = 240 U/ℓ

Análise 2 (15 dias após a análise 1) = 882 U/ℓ

Comentários:

Em primeiro lugar, devemos calcular a diferença percentual entre as duas análises (2 – 1); desta forma, a diferença absoluta é  $882 - 240 = 642$  U/ℓ. Transformando-se esta diferença em %, obtemos 267,5% de aumento em relação à primeira análise.  $RCV_{95\%}$  para CK = 119,3%<sup>39</sup>; como a diferença percentual encontrada entre as análises do atleta (267,5%) é maior que o RCV, então consideramos que houve um aumento significativo entre as duas medidas consecutivas. Este aumento pode significar um risco real de lesão muscular, visto que aumentos da atividade plasmática de CK são utilizados como marcador de lesão muscular durante treinos<sup>9</sup>. Entretanto, é importante observar que se analisarmos estes dois resultados apenas comparando-os com o intervalo de referência tradicional, que para indivíduos fisicamente ativos é  $< 1309$  U/ℓ, não seremos capazes de discriminar este tipo de alteração significativa

**Situação 2**

Atleta de *endurance*, sexo masculino, em fase de preparação para competição, relata cansaço excessivo após sessão de treinos; seu desempenho caiu em relação à última avaliação física realizada há 3 meses, não relata episódios de dor muscular pós-treinos. Os resultados da dosagem de hemoglobina mostram:

Análise 1 = 15 g/dℓ

Análise 2 (3 meses após a análise 1) = 13,5 g/dℓ

Comentários:

Da mesma maneira que no exemplo anterior (Quadro 16.5), devemos calcular a diferença percentual entre as duas análises (2 – 1); desta forma, a diferença absoluta é  $13,5 - 15 = -1,5$  g/dℓ. Transformando-se esta diferença em %, obtemos –10%. Note que o valor é negativo, indicando uma diminuição dos valores de hemoglobina em relação à primeira análise.  $RCV_{95\%}$  para hemoglobina = 8%<sup>39</sup>; como a diferença percentual encontrada entre as análises do atleta (–10%) ultrapassou o valor de RCV (considerando que o RCV é utilizado para avaliar mudanças bidirecionais, ou seja, tanto aumento como diminuição), então consideramos que houve diminuição significativa da hemoglobina entre as duas medidas consecutivas. Esta diminuição pode estar relacionada aos sintomas observados pelo atleta, visto que a hemoglobina é a proteína que está presente nos eritrócitos e é o componente responsável por transportar o oxigênio para os tecidos. Entretanto, é importante observar que se analisarmos os dois resultados apenas com a ferramenta tradicional que é o – IR (13 – 16,1 g/dℓ), não seremos capazes de identificar este estado patológico que influencia diretamente o desempenho do atleta

**► Referências bibliográficas**

1. Toigo M, Boutellier U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol*. 2006;97:643-63.
2. Fielding R, Manfredi T, Ding W et al. Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1993;265:R166-72.
3. Aoi W, Naito Y, Takanami Y et al. Oxidative stress and delayed-onset muscle damage after exercise. *Free Rad Biol Med*. 2004;37:480-7.
4. Hohl R, Ferrareso RLP, Oliveira RB et al. Development and characterization of an overtraining animal model. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1155-63.
5. Hawley JA, Tipton KD, Millard-Stafford ML. Promoting training adaptations through nutritional interventions. *J Sports Sci*. 2006;24:709-21.

6. Halson SL, Jeukendrup AE. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med.* 2004;34:967-81.
7. Coutts AJ, Reaburn P, Piva TJ et al. Monitoring for overreaching in rugby league players. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99:313-24.
8. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:317-31.
9. Lazarim FL, Antunes-Neto JMF, Oliveira da Silva FC et al. The upper values of creatine kinase of professional soccer players during a Brazilian national championship. *J Sci Med Sport.* 2009;12:85-90.
10. Kuipers H, Dubravcic-Simunjak S, Moran J et al. Blood testing in sport: Hematological profiling. *Int J Sports Med.* 2010;31:542-7.
11. Mercer KW, Densmore JJ. Hematologic disorders in the athletes. *Clin Sports Med.* 2005;24:599-621.
12. Robinson Y, Cristancho E, Boning D. Intravascular hemolysis and mean red blood cell age in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:480-3.
13. Sottas PE, Robinson N, Saugy M. The athlete's biological passport and indirect markers of blood doping. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;195:305-26.
14. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz – Fundamentos de química clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2008 (960 p.).
15. Lee GR, Bithel TC, Foerster J et al. Wintrobe – Hematologia clínica. São Paulo: Editora Manole; 1998 (1770 p.).
16. Thelml H, Diem H, Haferlach T. Color atlas of hematology. Practical microscopic and clinical diagnosis. 2. ed. New York: Thieme; 2004 (198 p.).
17. Abbas AK, Lichtman AH. Imunologia básica, funções e distúrbios do sistema imunológico. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007 (354 p.).
18. Toumi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *Br J Sports Med.* 2003;37:284-6.
19. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:345-53.
20. Bessa A, Nissenbaum M, Monteiro A et al. *Br J Sports Med.* 2008;42:889-93.
21. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103:693-9.
22. Kakanis MW, Peake J, Brenu EW et al. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16:119-37.
23. Catanho da Silva FO, Macedo DV. Physical exercise, inflammatory process and adaptive condition: an overview. *Braz. J. Kinanthropometry and Human Performance.* 2011;13:320-8.
24. Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:659-65.
25. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98:1154-62.
26. Schumacher YO, Schmid A, Grathwohl D et al. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:869-75.
27. Banfi G. Reticulocytes in sports medicine. *Sports Med.* 2008;38:187-211.
28. Telen JM. O eritrócito maduro. In: Lee RG et al. Wintrobe – Hematologia clínica. 1. ed. São Paulo: Manole; 1998. Cap. 5, p. 103-38.
29. Sawka MN, Convertino VA, Eichner R et al. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:332-48.
30. Fallon KE, Bishop G. Changes in erythropoiesis assessed by reticulocyte parameters during ultralong distance running. *Clin J Sport Med.* 2002;12:172-8.



31. Convertino VA. Blood volume response to physical activity and inactivity. *Am J Med Sci.* 2007;334:72-9.
32. El-Sayed MS, Ali N, Ali ZES. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med.* 2005;35:649-70.
33. Gilligan DR, Altschule MD, Katersky EM. Physiological intravascular hemolysis of exercise. Hemoglobinemia and hemoglobinuria following cross-country runs. *J Clin Invest.* 1943;22:859-69.
34. Telford RD, Sly GJ, Hahn AG. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *J Appl Physiol.* 2003;94:38-42.
35. Peeling P, Dawson B, Goodman C et al. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103:381-91.
36. Giblett ER. The haptoglobin system. *Ser Haematol.* 1968;1:3-20.
37. Baynes JW, Dominiczak MH. *Bioquímica médica.* 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005 (716 p.).
38. Zoller H, Vogel W. Iron supplementation in athletes-first do no harm. *Nutrition.* 2004;20:615-9.
39. Nunes LAS, Brenzikofer R, Macedo DV. Reference change values of blood analytes from physically active subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110:191-8.
40. Pattwell DM, McArdle A, Morgan JE et al. Release of reactive oxygen and nitrogen species from contracting skeletal muscle cells. *Free Radic Biol Med.* 2004;37:1064-72.
41. Peake JM, Suzuki K, Coombee JS. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and relationship to oxidative stress after exercise. *J Nutr Biochem.* 2007;18:357-71.
42. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. Relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006;36:327-58.
43. Nikolaidis MG, Paschalis V, Giakas G et al. Favorable and prolonged changes in blood lipid profile after muscle-damaging exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:1483-9.
44. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:757-67.
45. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:749-56.
46. Sayers SP, Clarkson PM. Short-term immobilization after eccentric exercise. Part II: creatine kinase and myoglobin. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:762-8.
47. Serrão FV, Foerster B, Spada S. Functional changes of human quadriceps muscle injured by eccentric exercise. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:781-6.
48. Chatzinikolaou A, Fatouros IG, Gourgoulis V et al. Time course of changes in performance and inflammatory responses after acute plyometric exercise. *J Strength Cond Res.* 2010;24:1389-98.
49. Fatouros IG, Chatzinikolaou A, Douroudos II et al. Time-course of changes in oxidative stress and antioxidant status responses following a soccer game. *J Strength Cond Res.* 2010;24:3278-86.
50. Tiidus PM. Estrogen and gender effects on muscle damage, inflammation and oxidative stress. *Can J Appl Physiol.* 2000;25:274-87.
51. Eliakim A, Nemet D, Shenkman L. Serum enzyme activities following long-distance running: comparison between Ethiopian and white athletes. *Isr J Med Sci.* 1995;31:657-9.
52. Nunes LAS, Macedo DV. Reference intervals for biochemical parameters in physically active young men. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:S1-S859.
53. Rustad P, Felding P, Franzson L et al. The Nordic Reference Interval Project 2000: recommended reference intervals for 25 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64:271-84.
54. Ispirlidis I, Fatouros IG, Jamurtas AZ et al. Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game. *Clin J Sport Med.* 2008;18:423-31.
55. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M et al. Influence of physical exercise and relationship with biochemical

- variables of NT-pro-brain natriuretic peptide and ischemia modified albumin. *Clin Chim Acta*. 2006;367:175-80.
56. Lippi G, Schena F, Salvagno GL, et al. Acute variation of biochemical markers of muscle damage following a 21-km, half-marathon run. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68:667-72.
57. Feucht CL, Patel DR. Analgesics and anti-inflammatory medications in sports: use and abuse. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57:751-74.
58. Nunes LAS, Lazarim LF, Papaleo F et al. Muscle damage and inflammatory biomarkers reference intervals from physically active population. *Clin Chem*. 2011;57:A34.
59. Patel DR, Gyamfi R, Torres A. Exertional rhabdomyolysis and acute kidney injury. *Phys Sportsmed*. 2009;37:71-9.
60. Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S et al. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol*. 1999;87:1360-7.
61. Ji LL. Antioxidant and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222:283-92.
62. Lippi G, Montagnana M, Franchini M et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008;39:1-7.
63. Nunes LAS, Brenzikofer R, Macedo DV. Reference intervals for saliva analytes collected by a standardized method in a physically active population. *Clin Biochem*. 2011;44:1440-4.
64. Blicharz TM, Rissin DM, Bowden M et al. Use of colorimetric test strips for monitoring the effect of hemodialysis on salivary nitrite and uric acid in patients with end-stage renal disease: a proof of principle. *Clin Chem*. 2008;54:1473-80.
65. Owen-Smith B, Quiney J, Read J. Salivary urate in gout, exercise and diurnal variation. *Lancet*. 1998;351:1932.
66. Cazzola R, Russo-Volpe S, Cervato G et al. Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and oxidant status in professional soccer players and sedentary controls. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:924-30.
67. Gonzalez D, Marquina R, Rondón N. Effects of aerobic exercise on uric acid, total antioxidant activity, oxidative stress, and nitric oxide in human saliva. *Res Sports Med*. 2008;16:128-37.
68. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N et al. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med*. 2002;32:268-77.
69. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem*. 1998;44:1309-15.
70. Cao G, Prior RL. *In vivo* total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med*. 1999;27:1173-81.
71. Carlsohn A, Rohn S, Bittmann F et al. Exercise increases the plasma antioxidant capacity of adolescent athletes. *Ann Nutr Metab*. 2008;53:96-103.
72. Youssef H, Groussard C, Machefer G et al. Comparison of total antioxidant capacity of salivary, capillary and venous samplings: interest of the salivary total antioxidant capacity on triathletes during training season. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008;48:522-9.
73. Hartmann U, Mester J. Training and overtraining markers in selected sport events. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:209-15.
74. Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH et al. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:1140-5.
75. Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining. What tools do we have? *Sports Med*. 2002;32:95-102.
76. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38:1933-53.

77. Banfi G, Del Fabro M. Relation between serum creatinine and body mass index in elite athletes of different sport disciplines. *Br J Sports Med.* 2006;40:675-8.
78. Banfi G, Del Fabbro M, Lippi G. Serum creatinine concentration and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate in athletes. *Sports Med.* 2009;39:331-7.
79. Banfi G, Del Fabbro M. Serum creatinine values in elite athletes competing in 8 different sports: comparison with sedentary people. *Clin Chem.* 2006;52:330-1.
80. Lippi G, Brocco G, Franchini M et al. Comparison of serum creatinine, uric acid, albumin and glucose in male professional endurance athletes compared with healthy controls. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:644-7.
81. Lippi G, Banfi G, Salvagno GL et al. Glomerular filtration rate in endurance athletes. *Clin J Sport Med.* 2008;18:286-8.
82. Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. 5. Statistical treatment of collected reference values – determination of reference limits. *Clin Chim Acta.* 1987;170:S13-32.
83. Ritchie RF, Palomaki G. Selecting clinically relevant populations for reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:702-9.
84. Banfi G, Lundby C, Robach P et al. Seasonal variations of haematological parameters in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111:9-16.
85. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACC Press, Inc.; 2001 (151 p.).
86. Ricós C, Cava F, Garcia-Lario JV et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64:175-84.
87. Ricós C, Alvarez V, Cava F et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59:491-500. Disponível em <http://www.westgard.com/biodatabase1.html>. Acesso em 15/10/2011.
88. Guder WG, Narayanan S, Wiser H et al. Samples: from the patient to the laboratory. Germany: Wiley-VCH, Inc.; 2003 (106 p.).
89. Westgard JO. Design of internal quality control for reference value studies. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:863-7.
90. Nunes LAS. Parâmetros bioquímicos e hematológicos na saliva e sangue de indivíduos fisicamente ativos. Campinas, 2011, 137p. Tese (Doutorado) – Biologia Funcional e Molecular, Universidade Estadual de Campinas; 2011.
91. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” or comparing two consecutive measurements. *Clin Chem.* 1983;29:25-30.
92. Costongs GMPJ, Janson PCW, Bas BM et al. Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of hematological laboratory parameters. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1985;23:69-76.
93. Dot D, Miró J, Fuentes-Arderiu X. Within-subject biological variation of hematological quantities and analytical goals. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116:825-6.
94. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem.* 1997;43:52-8.
95. Talwar DK, Azharuddin MK, Williamson C et al. Biological variation of vitamins in blood of healthy individuals. *Clin Chem.* 2005;51:2145-50.
96. Wu AHB, Smith A, Wians F. Interpretation of creatine kinase and aldolase for statin-induced myopathy: Reliance on serial testing based on biological variation. *Clin Chim Acta.* 2009;399:109-11.
97. Ricós C, Iglesias N, Garcia-Lario JV et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem.* 2007;44:343-52.
98. Biosca C, Ricós C, Lauzurica R et al. Reference change value concept combining two delta values to predict

crises in renal post transplantation. Clin Chem. 2001;47:2146-8.

99. Robinson N, Saugy M, Vernec A. The athlete biological passport: an effective tool in the fight against doping. Clin Chem. 2011;57:830-2.

## Nutrigenômica e Treinamento Desportivo



**17** Nutrição Aplicada à Metodologia do Treinamento Desportivo

**18** Genética, Exercício Físico e Nutrição

**19** Overtraining

**20** Estratégias Nutricionais para Prevenção de Lesões Musculares e Articulares

**21** Distúrbios do Sono



# Nutrição Aplicada à Metodologia do Treinamento Desportivo

Andréia Naves



## ► Introdução

A teoria do treinamento desportivo foi estabelecida por volta de 1960 baseada nos esportes de alta *performance* da antiga União Soviética e nos estudos dos cientistas soviéticos daquela época. Naquele tempo, o conhecimento sobre a preparação dos atletas e sobre biologia e fisiologia humanas estava longe de ser completo e era baseado em poucos estudos clínicos com resultados satisfatórios<sup>1</sup>.

Durante muitos anos, a periodização de treinamento “tradicional” era realizada dividindo-se todo o programa sazonal em períodos menores de treinamento de múltiplas habilidades atléticas<sup>1</sup>. Assim, a combinação entre a evolução do esporte e da Ciência do Esporte contribuiu para o acúmulo de uma quantidade enorme de conhecimento, evidências e tecnologias de treinamento. Contudo, os modelos tradicionais de periodização do treinamento estabelecidos há seis décadas não acompanharam a evolução da ciência e mantiveram-se mais ou menos no mesmo nível dos estudos inicialmente publicados.

No entanto, ao longo dos anos, a periodização do treinamento foi conceituada, reorganizada em muitos países e assumiu o *status* universal para planejamento e análise do treinamento desportivo.

A periodização do treinamento foi projetada para oferecer, aos treinadores, diretrizes básicas para estruturação e planejamento do treinamento desportivo. Contudo, durante as últimas décadas,



inevitavelmente, tem havido contradições entre os modelos tradicionais de treinamento desportivo e as demandas do esporte de alta *performance*, principalmente no que diz respeito às limitações do modelo tradicional como:

- Respostas fisiológicas conflitantes como resultados do treinamento “misto” dirigido a muitas habilidades atléticas
- Fadiga excessiva decorrente de longos períodos de treinamento com múltiplos focos
- Estimulação de treinamento insuficiente induzida por cargas de trabalho de concentração média e baixa
- Incapacidade de proporcionar vários picos de *performance* durante a temporada.

As tentativas de superar essas limitações levaram ao desenvolvimento de conceitos alternativos de periodização. O modelo de periodização em bloco recentemente desenvolvido oferece uma alternativa renovada para o planejamento da formação de atletas de alto rendimento<sup>2</sup>. A proposta geral é o sequenciamento de ciclos de formação especializada, ou seja, em blocos, que contêm alta concentração de cargas de trabalho dirigido para um número mínimo de capacidades físicas. Ao contrário do modelo tradicional, no qual predomina o desenvolvimento simultâneo de muitas habilidades atléticas, a periodização do treinamento em blocos pressupõe o desenvolvimento consecutivo de habilidades-alvo selecionadas. O conteúdo da periodização do treinamento em bloco é estabelecido em seus princípios gerais, nos estudos dos mesociclos em blocos e nas diretrizes para elaboração de planos anuais (Quadro 17.1).

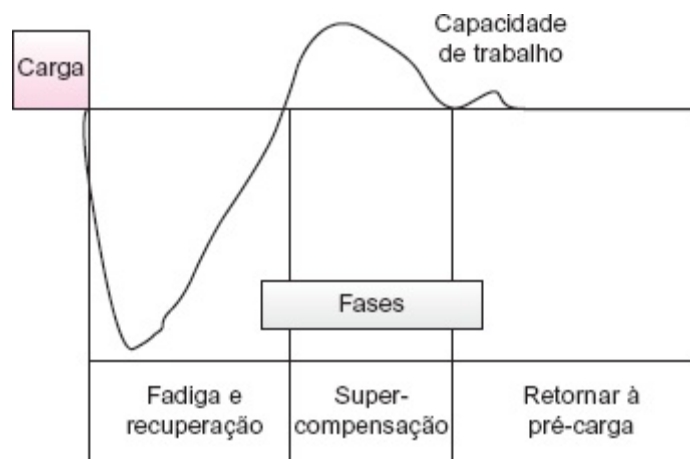
## ► Modelo tradicional de periodização do treinamento desportivo

Os princípios básicos da periodização tradicional do treinamento desportivo incluem: elucidação de carga e recuperação no conceito de super compensação, princípios gerais do treinamento desportivo, hierarquia dos ciclos de treino periodizados e variações no ciclo anual.

## ■ Conceito de supercompensação

O fenômeno de supercompensação é baseado na interação entre carga e recuperação. Uma carga única, considerada a primeira fase do ciclo, causa fadiga e redução aguda da capacidade atlética de produzir trabalho. A segunda fase é caracterizada pela fadiga e um pronunciado processo de recuperação que culminará no aumento da capacidade atlética e retorno aos níveis de pré-carga. Durante a terceira fase, a capacidade de trabalho continua a aumentar, ultrapassando o nível anterior e atingindo o pico, o que corresponde à fase de supercompensação. Na quarta fase, a capacidade de trabalho retorna ao nível de pré-carga (Figura 17.1)<sup>4</sup>.

Esse padrão de supercompensação tem sido comprovado por meio da depleção e da restauração de substâncias bioquímicas, como fosfato de creatina ou glicogênio. Com base nessa teoria, Matveyev<sup>1</sup> propôs um esquema geral da soma de várias cargas. Nesse esquema, uma série de exercícios pode ser realizada com o atleta ainda cansado e o efeito de supercompensação pode ser induzido após um ciclo de formação específica e não somente após uma sessão de treino. O que caracteriza os pequenos ciclos de treino (microciclos) e concepção de treinamento pré-competição.



**Figura 17.1** Ciclo de supercompensação mostrando a tendência da capacidade de trabalho seguido por uma carga de treino<sup>4</sup>.

## ■ Princípios gerais da periodização do treinamento

Inúmeros princípios especializados foram propostos por Matveyev<sup>1</sup> e popularizados em diversas publicações teóricas sobre treinamento desportivo. Um dos princípios básicos que determinam o conceito geral de periodização do treinamento é o princípio do modelo de formação cíclica. Este se aplica a ciclos periódicos de treinamento atlético. As justificativas para essa abordagem dizem respeito: aos ritmos habituais de dias de trabalho e de descanso; ao caráter cíclico da adaptação que pressupõe a regeneração periódica da adaptabilidade; à divisão de tarefas principais que permite o desenvolvimento geral, habilidades motoras específicas do esporte e habilidades técnicas e táticas; e ao calendário de competição que determina fortemente o ápice da preparação do atleta e as mudanças periódicas no programa de treinamento.

O princípio da *preparação especializada* enfatizava a importância de cargas de trabalho específicas durante um longo período no início da temporada e a necessidade de condicionamento geral durante períodos frequentes de competição. É importante salientar que esse princípio era muito utilizado quando os impactos das temporadas eram muito maiores que atualmente. Esportes como esqui, patinação, remo, hóquei no gelo e futebol eram estritamente determinados pelas condições das temporadas<sup>5</sup>.

### QUADRO 17.1

#### Principais diferenças entre o modelo de treinamento tradicional e o modelo em blocos<sup>3</sup>.

Características do modelo de treinamento	Modelo tradicional	Modelo em blocos
O princípio dominante de compilação da carga	O uso complexo de diferentes cargas de treino direcionadas a muitas habilidades	O uso de altas concentrações de cargas direcionadas a um mínimo de habilidades-alvo
Conhecimento científico do plano abordado	Efeitos cumulativos do treino	Efeitos cumulativos e residuais do treino

Sequência temporal no desenvolvimento de diferentes habilidades	Predominantemente simultâneo	Predominantemente consecutivo
Os componentes principais e significativos do plano de treinamento	Período de preparação: preparatório, competitivo e transitório	Estágio da preparação inclui e combina três tipos de blocos de mesociclos
Participação em competições	Predominantemente no período competitivo	Predominantemente no final de cada estágio
Mecanismos fisiológicos gerais	Adaptação ao estímulo do treinamento concorrente afeta muitos objetivos diferentes	Superimposição dos efeitos residuais do treinamento induzidos pela alta concentração de estímulos

Outro importante princípio denominado “*modelo em forma de onda*” de cargas de trabalho e treinamento foi postulado durante a década de 1950 para planejamento de programas de treino curtos (ciclos semanais) ou longos (ciclos anuais). Esse princípio exige a alternância entre dias com cargas altas e baixas, sequenciando treinos longos, médios e curtos. O sentido fisiológico desse princípio foi suportado pelos resultados da recuperação pós-exercício que mostrou que essa sequência de trabalho favorece a probabilidade de respostas ao treinamento e o menor acúmulo de indicadores de fadiga.

O princípio da continuidade foi postulado em um momento em que as interrupções de treino eram muito frequentes demonstrando que estas eram prejudiciais em termos biológicos, pedagógicos e organizacionais. Também passou a ser proposto que as interrupções no treinamento para recuperação ou eventos sociais deveriam ser planejadas de forma adequada e as interrupções eventuais, totalmente excluídas. Nos dias de hoje, para a maioria dos atletas de alta performance que treinam profissionalmente, esse princípio ainda é potencialmente relevante<sup>5</sup>.

### **Hierarquia dos ciclos de treinamento periodizados**

A hierarquia dos ciclos de treinamento pertence a um sistema organizado conforme<sup>1</sup>:

- Preparação multianual: sistematizado em períodos de 2 ou 4 anos, nos quais, o ciclo de 4 anos das Olimpíadas apresenta importância particular
- Macrociclos (meses): em geral representam o ano de treinamento, mas podem ser encurtados para meio ano ou até menos. Os macrociclos são divididos em períodos preparatórios de treino (ou base), competição e transição
- Mesociclos (semanas): consistem em ciclos médios de treinamento caracterizado pela somatória de microciclos
- Microciclos (dias): caracterizados pelo conjunto de dias de treinamento, frequentemente 1 semana
- Treino: que compreende uma sessão realizada individualmente ou em grupo.

A organização desses períodos é o componente mais significativo da teoria tradicional, o período de preparação deve conter treinos mais extensos com exercícios diversificados e de

volume ampliado para desenvolver a preparação física geral e as habilidades técnicas. Já o período competitivo, deve ser focado em sessões de treinos mais intensos com exercícios especializados e de volume reduzido, incluindo a participação em competições<sup>1</sup>.

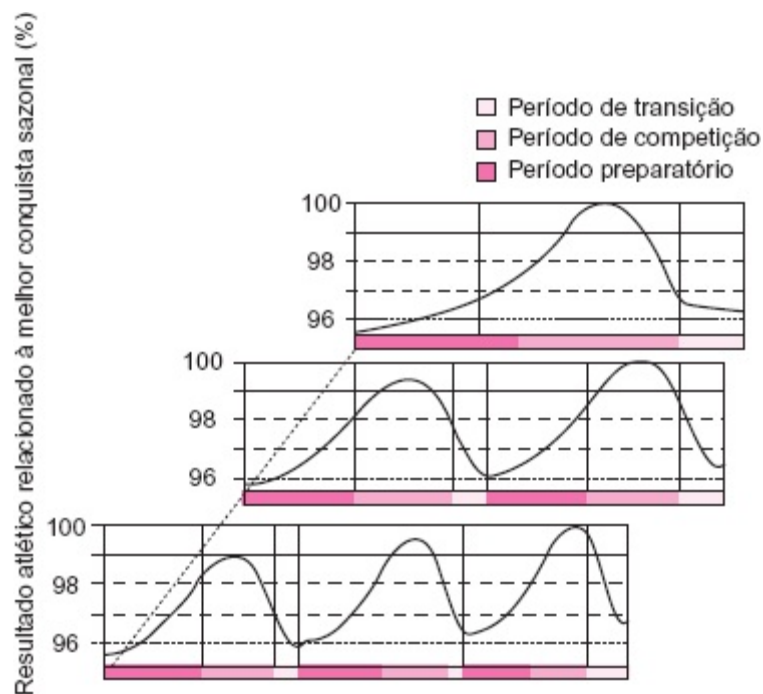
## ■ Variações do modelo tradicional de periodização do treinamento

As primeiras versões de planos periodizados foram orientadas para que os macrociclos durassem uma temporada inteira potencializando um pico anual. Com a evolução do esporte e o aparecimento de grandes centros de treinamento, tornou-se necessária a expansão do número de competições. Assim, um pico anual passou a ser insuficiente e o plano anual de dois picos foi introduzido. Porém, com o advento do profissionalismo esportivo e a diversificação das competições, ocorreu a inclusão do terceiro pico de preparação anual que se tornou a última modificação do modelo tradicional de periodização do treinamento desportivo (Figura 17.2)<sup>6,7</sup>.

A limitação mais importante desse princípio é que, por permitir de um a três picos anuais (ou seja, em um macrociclo), os atletas não são capazes de participar com êxito de competições que estejam dentro do período de preparação ou transição do atleta. E aumenta cada vez mais o número de competições anuais cuja *performance* pode ser limitada no modelo de periodização tradicional.

O período de preparação do modelo tradicional para atletas de alta *performance* de modalidades de *endurance*, esportes de combate, esportes com bola e esportes de ginástica, em geral contém um programa para: desenvolvimento da capacidade aeróbica geral, treinamento de força e resistência muscular, melhora da coordenação geral, melhora da potência e velocidade geral, preparação técnica e mental básica, domínio do repertório tático, prevenção de lesões etc. No entanto, cada um desses objetivos requer adaptação fisiológica, morfológica e psicológica que não são compatíveis entre si, gerando respostas conflitantes<sup>5</sup>.

Assim, essas limitações reduzem a qualidade do treinamento e comprometem a evolução do atleta de alta *performance*, originando a busca de modelos de treinamentos alternativos que levem a resultados mais eficientes. Os sistemas de treinamento contemporâneo compreendem, na preparação do atleta para picos múltiplos de alcance, de 90 a 100% da sua *performance* máxima, permitindo resultados mais satisfatórios ao longo da temporada de competições.



**Figura 17.2** Um pico, dois picos e três picos de ciclos anuais, demonstrando a tendência anual dos resultados atléticos relacionados com a melhor conquista sazonal<sup>6,7</sup>.

### ► Modelo em blocos de periodização do treinamento desportivo

A principal característica do treinamento em blocos é concentrar altas cargas de treinamento específico em um modelo de ciclos, no qual cada ciclo contém um grande volume de exercícios direcionados a um número mínimo capacidades físicas<sup>5</sup>. As experiências de sucesso com a periodização em blocos descritas na literatura<sup>8-10</sup> implantaram metodologias semelhantes levando em consideração: blocos cujo objetivo de treino era trabalhar um número mínimo de objetivos; o número total de blocos era relativamente pequeno (três ou quatro); a duração de um único mesociclo do bloco variava de 2 a 4 semanas, o que permitia alterações bioquímicas, morfológicas e coordenativas desejadas, além de não causar excesso de acúmulo de fadiga; e a junção dos blocos de mesociclos formaram um estágio de treinamento<sup>5</sup>.

O modelo de planejamento da periodização do treinamento em blocos leva em consideração a combinação de mesociclos, obedecendo aos seguintes critérios<sup>2</sup>:

- Mesociclo de acúmulo: treinamento das habilidades básicas, capacidade aeróbica geral, força muscular e técnica básica. Duração de 2 a 6 semanas. As capacidades físicas trabalhadas produzem efeitos residuais mais amplos
- Mesociclo de transmutação: treinamento das capacidades específicas do esporte, treinamento anaeróbico (também misto), resistência muscular e preparação técnico-tática. Duração de 2 a 4 semanas. Gera resposta relevante ao treinamento, acúmulo de fadiga e redução dos efeitos residuais do treinamento
- Mesociclo de realização: treinamento para polimento da *performance* de competição, máxima *performance* de velocidade e recuperação ativa. Duração de 8 a 15 dias. Leva à redução da carga de treinamento e ao aumento da tensão emocional até a competição.

Para o planejamento do treinamento em blocos há dois conceitos científicos contemporâneos importantes para se alcançar os objetivos estabelecidos: o *efeito cumulativo do treinamento* e o *efeito residual do treinamento*.

## ■ Efeitos cumulativos do treinamento em blocos

O efeito cumulativo do treinamento pode ser expresso como alterações nas capacidades fisiológicas e nível de capacidades físicas e técnicas resultante da preparação duradoura do atleta<sup>11</sup>. Assim, é caracterizado por dois grupos de indicadores:

- Variáveis fisiológicas e químicas que caracterizam as alterações no *status* biológico do atleta: as alterações mais significativas podem ser obtidas pelo treinamento aeróbico/*endurance* que aumenta drasticamente o número de enzimas aeróbicas, a biogênese mitocondrial, o conteúdo de mioglobina e a capilaridade muscular. Ao contrário dos determinantes da capacidade aeróbica, a melhora das características do metabolismo anaeróbico pode ser menos pronunciada, e isso se aplica às enzimas do metabolismo anaeróbico e, particularmente, ao pico de lactato sanguíneo e ao estoque de fosfocreatina, cujo aumento é relativamente pequeno até mesmo quando o treinamento é altamente intenso<sup>12</sup>
- Variáveis das capacidades específicas do esporte e da *performance* atlética: as habilidades específicas do esporte dependem diretamente das variações fisiológicas mencionadas. Assim, a melhora em eventos que demandam capacidade aeróbica é muito mais significativa que em eventos que demandam pico e capacidade anaeróbica máxima<sup>12</sup>.

O modelo tradicional de periodização do treinamento causa um aumento nas capacidades atléticas básicas no período de preparação seguido por um declínio no período subsequente de competição, enquanto as capacidades específicas do esporte são suprimidas no longo período de preparação e aumentam no período de competição. A periodização em bloco permite que o atleta mantenha tanto as capacidades básicas como as específicas em uma faixa relativamente estreita durante toda a temporada<sup>5</sup>.

## ■ Efeitos residuais do treinamento em blocos

O efeito residual do treinamento é relativamente novo e caracterizado pela retenção das alterações induzidas pelas cargas de trabalho sistemáticas além de certo período depois do fim do treinamento<sup>11</sup>. Focado, principalmente, nos aspectos da adaptação biológica a longo prazo.

Quando o treinamento é projetado no modelo tradicional e muitas habilidades são desenvolvidas simultaneamente, o risco de destreino é negligenciável, porque cada capacidade (básica ou específica) recebe algum tipo de estímulo. Contudo, se o treinamento é projetado no modelo em blocos, o problema do destreino se torna muito significativo, porém se um atleta, ao mesmo tempo, desenvolve uma capacidade e perde outra, o treinador deverá levar em consideração a duração do efeito positivo depois do seu término e o quão rápido o atleta perderá a capacidade quando parar de treinar. A duração dos resíduos do treinamento varia, dependendo de vários fatores metodológicos e fisiológicos (Quadro 17.2)<sup>11,13</sup>.

Com relação à duração e informações fisiológicas dos efeitos residuais do treinamento em



bloco em diferentes capacidades físicas o Quadro 17.3 resume os principais resultados<sup>2</sup>.

QUADRO 17.2		Fatores que afetam a duração dos resíduos do treinamento a curto prazo <sup>11,13</sup> .
Fatores	Influência	
1. Duração do treinamento depois da pausa	Treinamentos mais longos geram resíduos mais longos	
2. Nível de concentração da carga do treinamento antes da pausa	O treinamento intenso comparado com um treinamento de componentes multicomplexos gera resíduos mais curtos	
3. Idade e duração da carreira do atleta no esporte	Atletas mais velhos e mais experientes têm resíduos mais longos	
4. Característica da preparação depois da pausa do treinamento	O uso de estímulo de carga apropriado permite resíduos prolongados e previne o destreino rápido	
5. Natureza biológica do desenvolvimento das capacidades	Capacidades associadas a alterações morfológicas e bioquímicas como força muscular e capacidade aeróbica possuem resíduos mais longos, enquanto capacidades associadas ao metabolismo anaeróbico aláctico e glicolítico possuem resíduos mais curtos	

QUADRO 17.3		Duração e adaptações fisiológicas dos efeitos residuais do treinamento em bloco em diferentes capacidades física <sup>2</sup> .
Capacidade física	Efeitos residuais (dias)	Adaptações fisiológicas
Capacidade aeróbica	30 ± 5	Aumento das enzimas aeróbicas, número de mitocôndrias, capilaridade muscular, capacidade funcional de hemoglobinas, estoque de glicogênio, alta predominância do metabolismo das gorduras
Força máxima	30 ± 5	Melhora do mecanismo neural, hipertrofia muscular devido ao aumento da fibra muscular
Metabolismo anaeróbico glicolítico	18 ± 4	Aumento das enzimas do sistema anaeróbico, melhora da capacidade de tamponamento e estoque de glicogênio, alta possibilidade de acúmulo de lactato
Força de resistência	15 ± 5	Hipertrofia muscular, melhora da ativação de enzimas aeróbicas e anaeróbicas, melhor circulação local de lactato e melhor tolerância à acidose

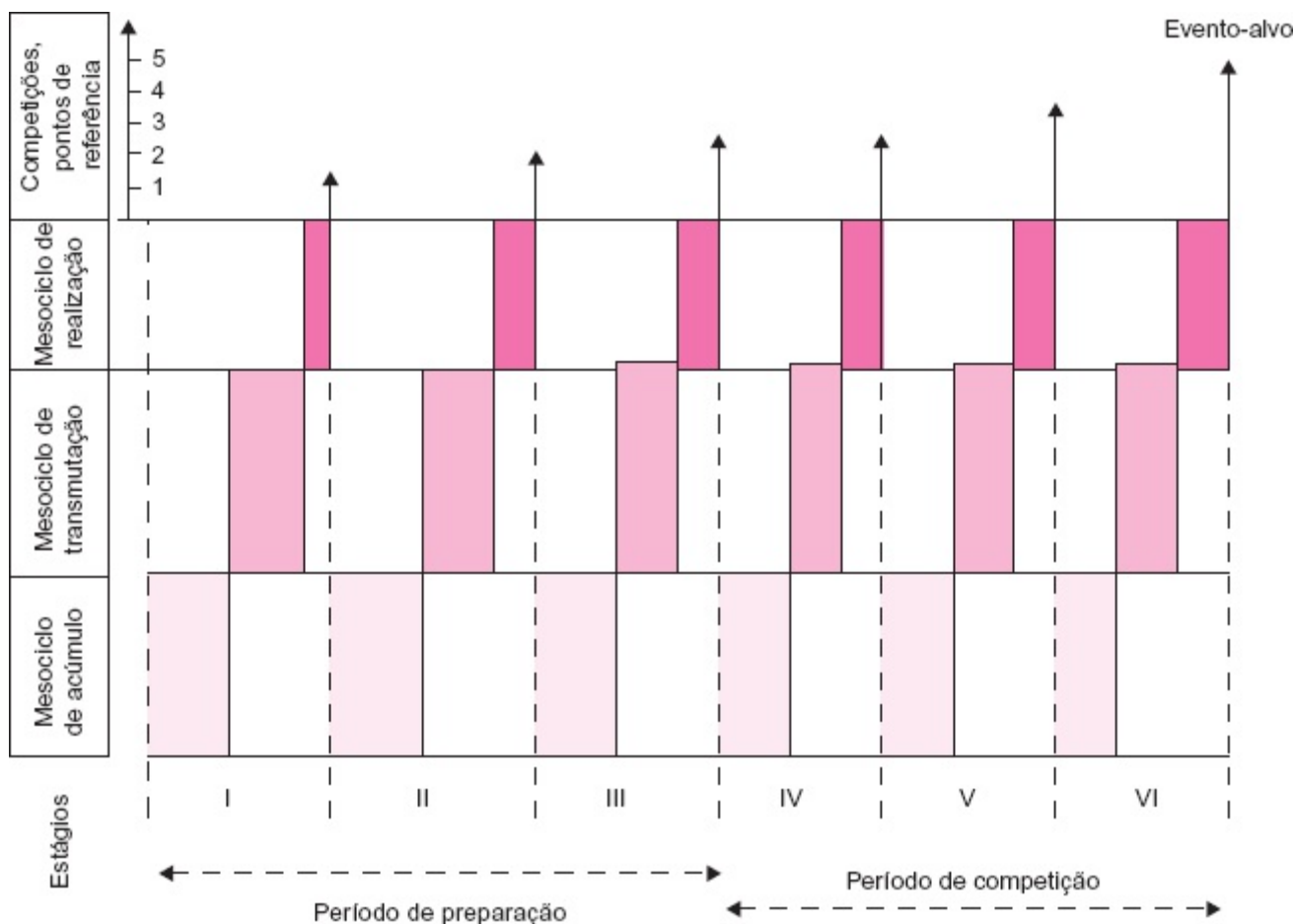
Velocidade máxima (speed)	5 ± 3	Melhora das interações neuromusculares e controle motor, aumento do estoque de creatina fosfato e potência aláctica
---------------------------	-------	---

## ■ Princípios básicos do treinamento em blocos

Os princípios básicos do treinamento em bloco são<sup>3,14</sup>:

- Alta concentração de cargas de treinamento: fornece estímulo suficiente para atletas de alta *performance*
- Número mínimo de capacidades dentro de um único bloco: necessário para fornecer estimulação altamente concentrada de treinamento
- Desenvolvimento consecutivo de muitas capacidades: em geral um número de capacidades decisivas excede o número de capacidades desenvolvidas dentro de um único bloco
- Compilação e uso dos blocos de mesociclos especializados: por exemplo, acúmulo, transmutação e realização formam o conteúdo de treinamento periodizado em um bloco.

Estudos demonstram que a periodização do treinamento em blocos possui vantagens óbvias, porque os treinadores podem formular o plano de blocos subsequentes com base no *feedback* do bloco anterior de treinamento. As fases mais estressantes do treinamento, como os mesociclos de transmutação, podem ser encurtadas, alongadas ou modificadas após as alterações na resposta do atleta<sup>5</sup>. A Figura 17.3 demonstra um ciclo anual periodizado em blocos.



**Figura 17.3** Modelo esquemático de periodização em bloco de um ciclo anual. A importância das competições está representada nos pontos de referência variando de 1 (menos importante) a 5 (mais importante)<sup>3,14</sup>.

## ► Nutrição aplicada à metodologia do treinamento

### ■ Bases bioenergéticas aplicadas ao exercício e conceitos básicos da prescrição do exercício

As demandas energéticas de cada fase do planejamento do treinamento desportivo seja ele no modelo tradicional ou em blocos, para atletas ou praticantes de atividade física, são diferenciadas e estabelecidas de acordo com a orientação da carga de treinamento que são: intensidade, duração, volume e frequência de cada sessão de treinamento. A complexa interação entre essas orientações de cargas de treino gerará a adaptação fisiológica e o alcance da *performance* pré-estabelecida. Ao se determinar as tarefas/exercícios da sessão de treinamento, o treinador procura obter o efeito de treino imediato, cuja somatória gerará efeitos acumulativos e reestruturações a longo prazo que permitirão a elevação do resultado esportivo.

Assim cada tipo de exercício proposto respeitará a carga a ser empregada e em qualquer tipo de treinamento: resistência (aeróbica ou anaeróbica), força (máxima, rápida ou resistência de força), velocidade, flexibilidade ou coordenativo; haverá algum tipo de predominância energética e adaptação neural que determinará a eficiência do exercício a ser realizado.

Para a aplicação da nutrição ao tipo de treinamento que o atleta está realizando com o objetivo de potencializar a *performance*; além de conhecer como o treinamento é programado, é de suma

importância conhecer as demandas energéticas de cada sessão de treinamento em relação à carga empregada. Para isto, é importante descrever alguns conceitos básicos em prescrição de treinamento <sup>15</sup>:

- **Intensidade:** muito específica e, por isso, as diferentes modalidades esportivas têm de ser levadas em consideração. Na maior parte das vezes, a intensidade da carga é classificada e determinada de acordo com a predominância energética do exercício. Segundo Zakharov e Gomes<sup>15</sup>, a melhor maneira de orientação da intensidade da carga baseada na predominância energética é a proposta no Quadro 17.4<sup>15</sup>. É importante salientar que esta é uma forma prática e didática para a prescrição da intensidade da carga, porém é importante levar em consideração as características individuais do atleta, bem como seu nível de aptidão física e efeito residual prévio do treinamento.

Nas modalidades de força e velocidade, a intensidade da carga também pode ser prescrita em porcentagem da carga máxima (máximo de peso em uma repetição) ou em porcentagem da velocidade máxima.

- **Duração:** a duração do exercício está intimamente relacionada à intensidade do exercício, pois os exercícios de diferentes durações são assegurados por diferentes mecanismos bioenergéticos. Veja, no Quadro 17.4, a última coluna que diz respeito à duração máxima de geração de trabalho de acordo com orientação da intensidade do exercício. Essa relação é complexa e cabe ao treinador formas de avaliação contínua do seu atleta para ajustar a intensidade à duração do treinamento
- **Número de repetições:** outra questão importante e que influencia a orientação da carga de intensidade é o número de repetições facilmente exemplificado no treinamento intervalado. No início das repetições, a predominância energética é aláctica e, conforme aumenta o número de repetições em uma mesma intensidade e intervalo rígido, essa predominância pode evoluir para uma contribuição mista ou glicolítica
- **Volume:** caracterizado geralmente com base nos indícios externos do exercício, acessíveis ao controle visual: duração e velocidade da execução do exercício, número de repetições, tentativas, elementos, peso levantado, quilometragem total etc. Na avaliação do volume da carga nos ciclos de preparação, empregam-se os seguintes índices: quantidade de dias de treino, quantidade de sessões de treino, tempo sumário gasto para a execução dos exercícios etc. O volume de exercícios físicos que causam adaptação não permanece constante, aumenta consideravelmente no processo de preparação de muitos anos. Por isto, para assegurar o estímulo necessário à elevação ininterrupta do estado de treino do atleta, essas influências aplicadas precisam ser aumentadas permanentemente

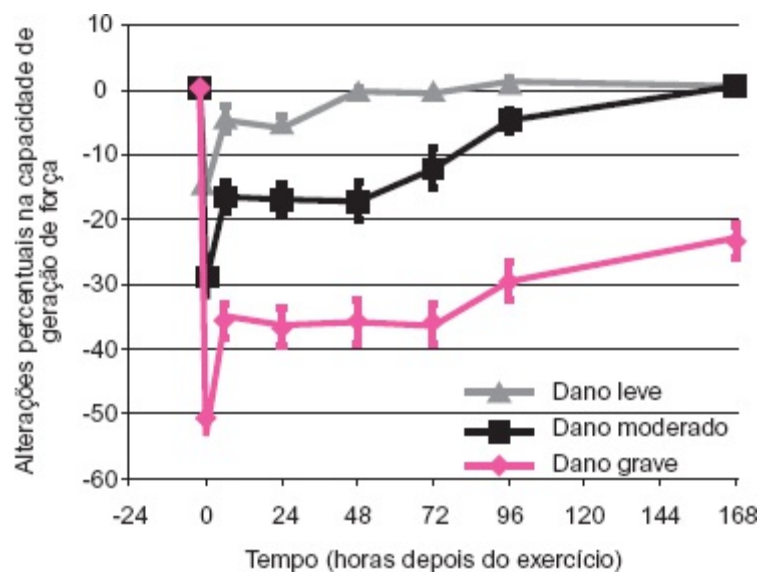
Nº	Zonas	Critérios fisiológicos			Duração máxima de trabalho
		FCC da carga (bpm)	VO <sub>2</sub> máx (%)	Lactato (mmol/l)	
I	Aeróbica	Até 140	40 a 60	Até 2	Algumas horas
II	Aeróbica (limiar)	140 a 160	60 a 85	Até 4	Mais de 2 h
III	Mista (anaeróbica-aeróbica)	160 a 180	70 a 95	4 a 6	30 min a 2 h
				6 a 8	10 a 30 min
IV	Anaeróbica glicolítica	Mais de 180	95 a 100 a 95	8 a 15	5 a 10 min
				10 a 18	2 a 5 min
				14 a 20 ou mais	Até 2 min
V	Anaeróbica aláctica	–	95 a 90	–	10 a 15 segundos

- Intervalos de recuperação: logo após a realização do exercício, o organismo inicia um processo de reorganização dos sistemas funcionais para assegurar a execução do próximo exercício ou da próxima sessão de treinamento, é o que vai determinar o efeito do treinamento previamente desejado. A duração das pausas de descanso, entre certas doses de carga, tem de ser planejada levando em consideração as fases de recuperação:
  - Fase I: recuperação rápida: tipo de intervalo de descanso rígido
  - Fase II: recuperação lenta: tipo de intervalo de descanso curto
  - Fase III: recuperação completa: tipo de intervalo de descanso completo (ordinário)
  - Fase IV: recuperação de supercompensação: tipo de intervalo supercompensatório
  - Fase V: recuperação de volta ao nível inicial: tipo de intervalo de descanso prolongado.

O descanso nas pausas entre partes separadas de carga, na sessão de treino, exerce determinada influência sobre o curso dos processos de recuperação. O tempo necessário para a conclusão de alguns processos bioquímicos no período de descanso é<sup>16</sup>:

- Recuperação das reservas de oxigênio do organismo: 10 a 15 segundos
- Recuperação das reserva de lactato anaeróbica nos músculos: 2 a 5 min
- Eliminação do ácido láctico: de 30 min a 1 h e meia
- Ressíntese das reservas musculares de glicogênio: 12 a 48 h
- Recuperação das reservas hepáticas de glicogênio: 12 a 48 h
- Reforço de síntese indutivo de proteínas estruturais: 12 a 72 h

No que diz respeito à síntese de proteínas estruturais é importante salientar que, dependendo da orientação da carga de treinamento, o dano muscular induzido pelo exercício pode comprometer a capacidade de geração de força na mesma sessão de treino ou na próxima. A Figura 17.4 compara as alterações na capacidade de gerar força dependendo do grau do dano muscular induzido pelo exercício<sup>17</sup>.



**Figura 17.4** Alterações na capacidade de gerar força dependendo do grau do dano muscular induzido pelo exercício<sup>17</sup>.

Tanto o dano moderado como o dano intenso induzido pelo exercício acompanham alterações na estrutura miofibrilar seguida de uma resposta inflamatória. A diferença entre os danos moderados e intenso se tornam mais proeminente ao longo do tempo. A Figura 17.5 resume o comportamento bioquímico durante o período de descanso em relação à capacidade de geração de força<sup>17</sup>.

A intensidade da realização dos processos de recuperação e os prazos de recuperação das reservas energéticas do organismo dependem da intensidade de seu consumo, durante a execução do exercício, do grau de treinamento do atleta, das particularidades individuais do organismo, do estado emocional do atleta e de outros fatores<sup>15</sup>.

É importante salientar que a inflamação e o dano estrutural induzido pelo exercício são importantes para a resposta adaptativa ao treinamento físico. Porém, pode ser uma estratégia interessante encontrar moduladores nutricionais desses eventos para que o atleta acelere seu processo de recuperação e suporte melhor as futuras cargas de treinamento.

## ► Treinamento intervalado e predominância energética

O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT, *high intensity interval training*) refere-se ao exercício que se caracteriza por estímulos curtos (< 45 segundos) ou longos (2 a 4 min) de atividade vigorosa, intercalados por períodos de repouso ou exercícios de baixa intensidade para a recuperação<sup>18</sup>.

Com a evolução da ciência do esporte, muitas modalidades esportivas têm se beneficiado do treinamento intervalado no que diz respeito à melhora da capacidade cardiorrespiratória e função



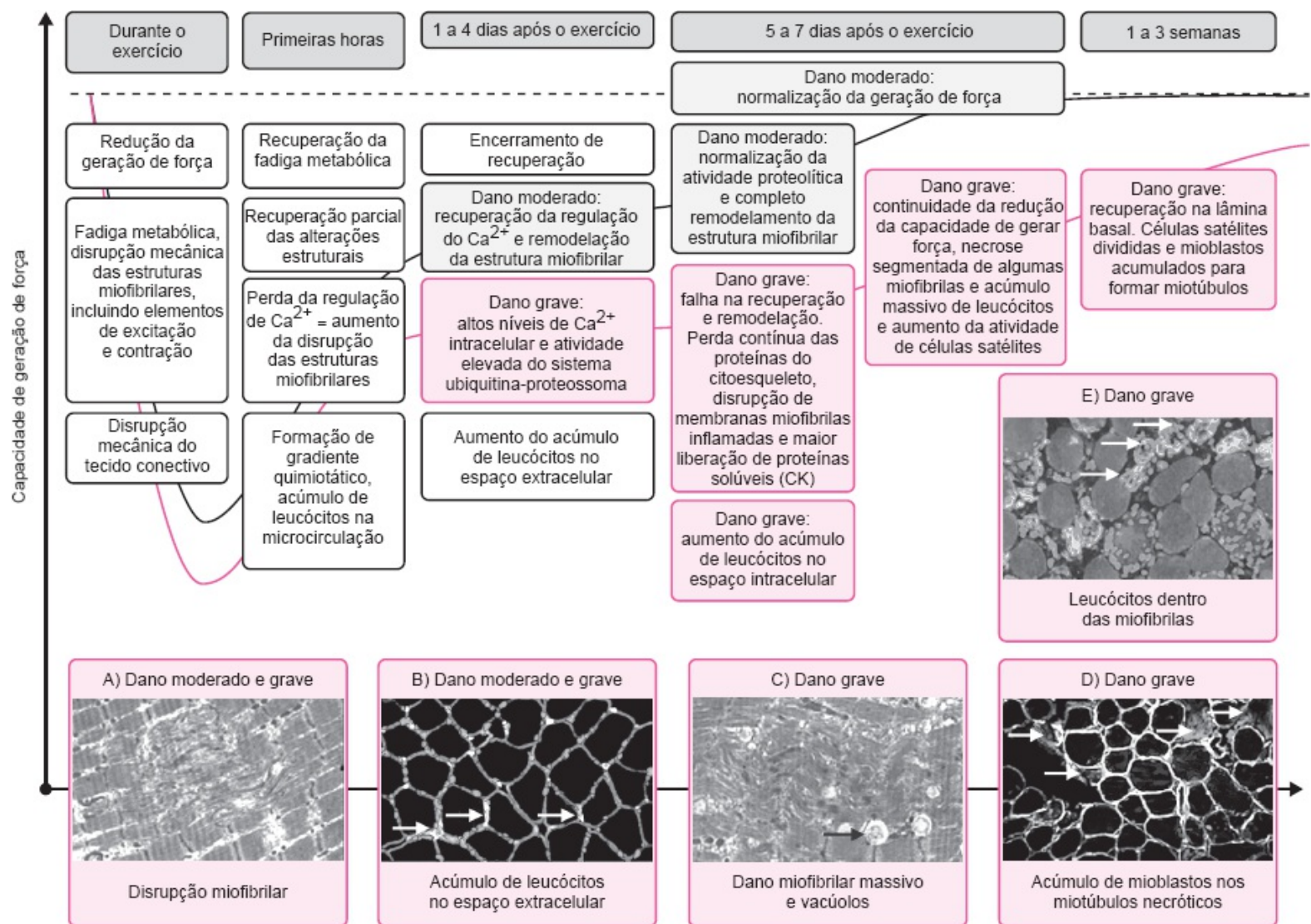
metabólica<sup>19,20</sup>.

As respostas fisiológicas esperadas do HIIT é que vão determinar como ele pode ser planejado dentro da periodização do treinamento. Seis tipos de respostas agudas são categorizados<sup>19</sup>:

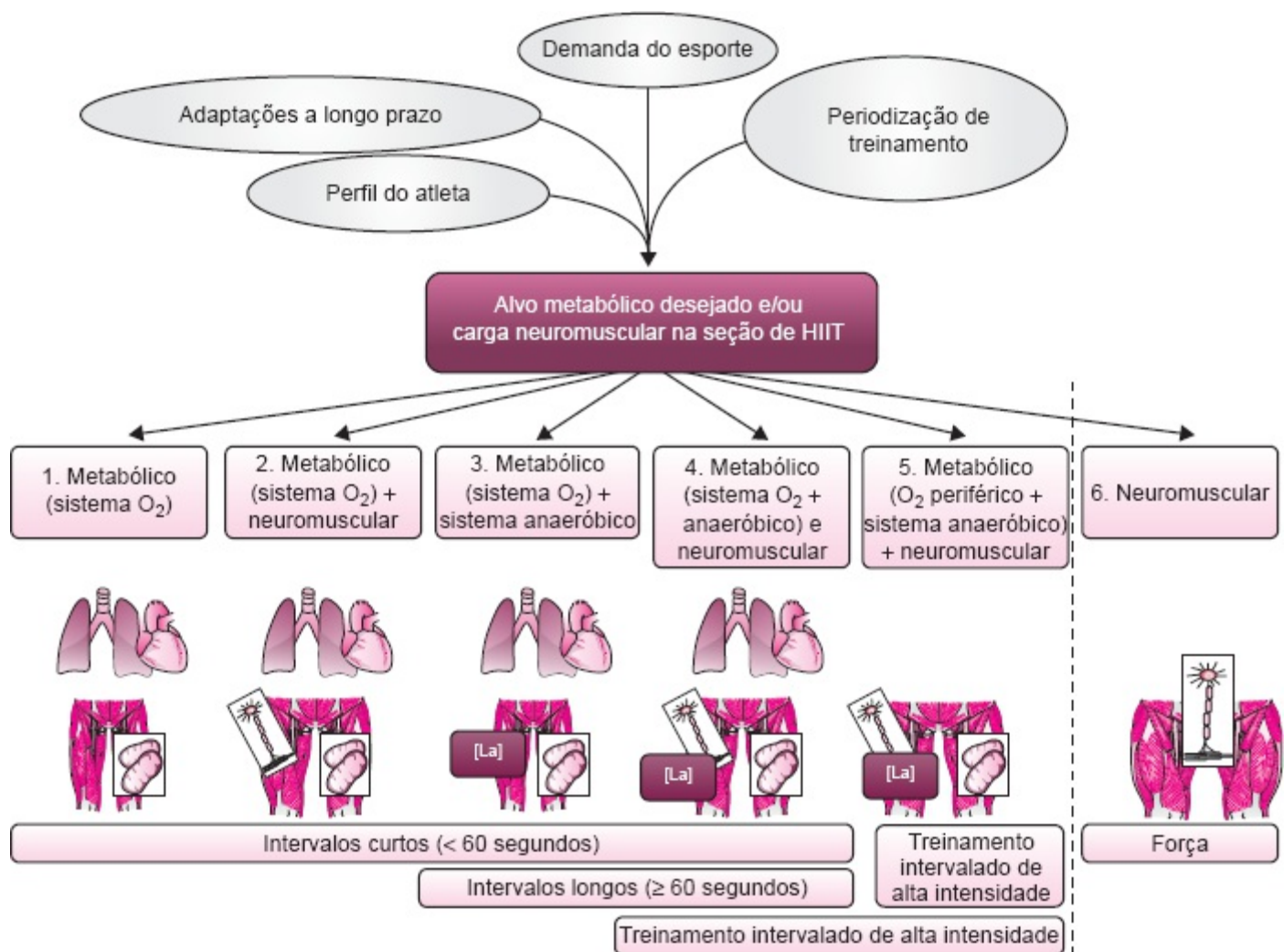
- Resposta metabólica: caracterizada essencialmente por grande demanda do metabolismo aeróbico e utilização do sistema cardiovascular e fibras musculares oxidativas
- Resposta metabólica semelhante ao item anterior, mas com um certo grau de tensão neuromuscular
- Resposta metabólica semelhante ao primeiro item, porém com grande demanda do metabolismo anaeróbico glicolítico
- Resposta metabólica semelhante ao item anterior, somada a um certo grau de carga neuromuscular
- Resposta metabólica com contribuição essencial do metabolismo anaeróbico glicolítico com grande carga neuromuscular
- Resposta metabólica predominantemente de tensão neuromuscular.

A Figura 17.6 resume as respostas fisiológicas do HIIT de acordo com a duração e método de treinamento.

A prescrição do HIIT consiste na manipulação de pelo menos nove variáveis (intensidade e duração do trabalho, alívio da duração e intensidade intervalada, modalidade de exercício, número de repetições, número de séries, recuperação entre as séries), e cada uma delas terá um efeito provável na resposta fisiológica aguda. A manipulação apropriada do HIIT é importante, não somente no que diz respeito às adaptações fisiológicas e de *performance* a médio e longo prazo, mas também para maximizar a periodização semanal do treinamento.



**Figura 17.5** Modelo de eventos centrais na recuperação da capacidade de gerar força após o dano muscular moderado (*linha preta*) e intenso (*linha ocre*) induzidos pelo exercício<sup>17</sup>.



**Figura 17.6** Tipo de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) de acordo com a resposta fisiológica e a tensão neuromuscular<sup>19</sup>. La = ácido láctico

### ► Planejamento nutricional

Com o conhecimento em relação à periodização do treinamento, a demanda energética em relação à carga de treinamento e a importância dos processos de recuperação dos sistemas funcionais, fica fácil encontrar as estratégias nutricionais mais eficazes para cada atleta e para cada período do treinamento.

De maneira prática e resumida, o Quadro 17.5 organiza as principais considerações no que diz respeito ao planejamento nutricional de acordo com a orientação da carga em cada uma das fases da periodização do treinamento. Claro que este é somente um guia prático com sugestões, sendo de extrema importância orientações individualizadas para cada atleta levando em consideração seus antecedentes de vida, gatilhos ambientais, sinais e sintomas, bem como a avaliação de marcadores laboratoriais.

QUADRO 17.5		Planejamento nutricional de acordo com a orientação da carga e fase da periodização do treinamento (tradicional ou em blocos).			
Periodização tradicional do treinamento desportivo					

<b>Macrociclo com 2 ou 3 picos anuais que leva em consideração as fases</b>	<b>Intensidade do treino e acúmulo de fadiga</b>	<b>Duração</b>	<b>Número de repetições</b>	<b>Volume de treino</b>	<b>Recuperação entre as sessões de treinamento</b>
Período de preparação	↑	↑	↑	↑	Indução moderada e grave do dano muscular. A recuperação mais eficaz vai depender do status nutricional
Período de competição	↑ porém específica	↓	↓	↓	Menor grau de dano muscular. Manutenção da integridade muscular para a competição
Período de transição	↓	↓	↓	↓	Visa à recuperação total dos danos musculares induzidos pelo exercício e à recuperação para início de nova fase de preparação

#### O que considerar no que diz respeito ao planejamento e condutas nutricionais

Período de preparação	<p>Como as demandas energéticas variam de aeróbica a anaeróbica ocorre considerável depleção de glicogênio muscular e acúmulo significativo de fadiga (acúmulo de lactato – ↑ DHL (desidrogenase láctica) e dano muscular (alteração nos níveis de creatinocinase – CK)</p> <p>Deve-se garantir a ingestão adequada de carboidratos (7 a 12 g/kg de peso/dia)</p> <p>Garantir a ingestão adequada de proteínas para a síntese proteica, no entanto, as recomendações variam de acordo com a modalidade esportiva (modalidades de endurance de 1 a 1,6 g/kg de peso/dia, modalidades de força e explosão de 1,6 a 2 g/kg de peso/dia e modalidades intermitentes de 1,4 a 1,7 g/kg de peso/dia)</p> <p>A ingestão de macronutrientes deve ser distribuída ao longo do dia e respeitar as necessidades, antes, durante e após a realização do exercício</p> <p>Adequar a ingestão de vitaminas (especialmente as do complexo B) e minerais (especialmente cálcio, magnésio, manganês, ferro e zinco) para o fornecimento de energia</p> <p>Além disso, é importante que o plano alimentar contenha nutrientes e compostos bioativos (principalmente polifenóis) anti-inflamatórios e antioxidantes para aceleração da recuperação do dano muscular induzido pelo exercício e remodelação das estruturas proteicas</p>
-----------------------	---

	<p>Por conta da acidose metabólica, deve-se organizar o plano alimentar com alimentos mais alcalinizantes, como sal marinho, ameixa umeboshi, semente de abóbora, batata-doce, lima, nectarina, melão, tangerina, abacaxi</p> <p>O plano alimentar deve conter nutrientes imunomoduladores, como probióticos e glutamina, para modular a imunossupressão induzida pelo alto volume de treinamento o que também ajudará a reduzir o risco de lesões e infecções que podem comprometer o planejamento de treinamento</p> <p>Corrigir a permeabilidade intestinal e a disbiose criando uma barreira de proteção contra agressores do meio ambiente que podem comprometer a saúde do atleta e consequentemente o planejamento de treino. Além disso, o intestino saudável absorverá de forma mais eficiente os nutrientes do plano alimentar e da suplementação</p> <p>Nessa fase, se necessário, pode-se trabalhar com suplementos hipercalóricos para atender às necessidades calóricas diárias, além de suplementos que necessitam de tempo mínimo de carregamento muscular, como creatina e β-alanina</p> <p>Garantir a hidratação e se necessário fazer a reposição de eletrólitos</p>				
Período de competição	<p>Dependendo da modalidade esportiva, sugere-se a supercompensação de carboidratos que pode ser realizada de 1 a 3 dias antes da competição</p> <p>Potencializar no plano alimentar o consumo de nutrientes antioxidantes e protetores mitocondriais, como coenzima Q10 – Co-Q10, ácido lipoico, ácido ascórbico, tocoferol, betacaroteno, epigallocatequina-3-galato (EGCG), taurina, quercetina e N-acetilcisteína</p> <p>Pode-se suplementar o pré-treino (com quantidade de pelo menos 75 mg de cafeína anidra) para ajudar nos treinamentos de alta intensidade e volume reduzido que antecede as semanas de competição</p>				
Período de transição	<p>Organizar novamente o plano alimentar para o início de mais um macrociclo de treinamento</p> <p>Rever estratégias e refinar as do planejamento nutricional no que diz respeito à alimentação e ao esquema de suplementação</p> <p>Buscar conhecimento que possa aprimorar e fazer a diferença em um novo ciclo de preparação</p>				
Periodização em blocos do treinamento desportivo					
<b>Blocos de mesociclos de 3 a 4 semanas que levam em consideração as fases de preparação e competição e podem ser organizadas com</b>	<b>Intensidade do treino e acúmulo de fadiga</b>	<b>Duração</b>	<b>Número de repetição</b>	<b>Volume de treino</b>	<b>Recuperação entre as sessões de treinamento</b>
Mesociclo de acumulação	↑	↑	↑	↑	Dano muscular moderado que pode ser modulado em até 4 dias após o estímulo
					Dano muscular

Mesociclo de transmutação	↑	↓	↓	↓	moderado a grave com necessidade de suporte nutricional para seguir ao próximo bloco de treinamento
Mesociclo de realização	↓	↓	↓	↓	Menor grau de dano muscular. Manutenção da integridade muscular para a competição

### O que considerar no que diz respeito ao planejamento nutricional e condutas importantes

Mesociclo de acumulação	<p>Predominância do metabolismo aeróbico e treino de força muscular, além de volume de treino que gere efeitos residuais mais amplos nas capacidades físicas</p> <p>Garantir a adequada ingestão de macro e micronutrientes</p> <p>Dar suporte imunológico e intestinal</p> <p>Plano alimentar anti-inflamatório, antioxidante e alcalinizante</p>
Mesociclo de transmutação	<p>Predominância do metabolismo anaeróbico que levará ao acúmulo de fadiga e redução dos efeitos residuais do treinamento</p> <p>Garantir a adequada ingestão de carboidratos e proteínas</p> <p>Importante plano alimentar que contenha nutrientes e compostos bioativos (principalmente polifenóis) anti-inflamatórios e antioxidantes para aceleração da recuperação do dano muscular induzido pelo exercício e remodelação das estruturas proteicas</p> <p>Por conta da acidose metabólica, deve-se organizar o plano alimentar com alimentos mais alcalinizantes como: sal marinho, ameixa umeboshi, semente de abóbora, batata doce, lima, nectarina, melão, tangerina, abacaxi</p> <p>Dar suporte imunológico (glutamina, probiótico e ômega-3) para reduzir o risco de lesões e infecções que podem comprometer a passagem para o próximo bloco de treinamento</p> <p>Corrigir a permeabilidade intestinal e a disbiose criando uma barreira de proteção contra agressores do meio ambiente que podem comprometer a saúde do atleta e em consequência o planejamento de treino. Além disso, o intestino saudável absorverá de forma mais eficiente os nutrientes do plano alimentar e da suplementação</p> <p>Avaliar a suplementação de suplementos que necessitam carregamento muscular como creatina e beta-alanina e, se necessário, de pré-treino treino (com quantidade de pelo menos 75 mg de cafeína anidra)</p>
Mesociclo de realização	<p>Com a redução da carga de treinamento para a competição, avaliar os suplementos utilizados no bloco anterior</p> <p>Trabalhar com nutrientes que ajudam na modulação da tensão emocional pré-competição como L-aurina, teanina, inositol e Panax ginseng</p>



## ► Referências bibliográficas

1. Matveyev LP. Fundamental of Sport training. Moscow: Progress Publishers; 1981.
2. Issurin V. Block periodization versus traditional training theory: a review. J Sports Med Phys Fitness. 2008;48(1):65-75.
3. Issurin VA. A modern approach to high performance training: the Block Composition concept. In: Bumenstein B, Lidor R, Tenenbaum G (editors). Psychology of Sports Training. Oxford: Meyer & Meyer Sport; 2007. p. 216-34.
4. Yakovlev NN. Survey on sport biochemistry [in Russian]. Moscow: FiS Publisher; 1955.
5. Issurin VB. New horizons for the methodology and physiology of training periodization. Sports Med. 2010;40(3):189-206.
6. Ozolin NG. The modern system of sport training [in Russian]. Moscow: FiS Publisher; 1970.
7. Matveyev LP. The bases of sport training [in Russian]. Moscow: FiS Publisher; 1977.
8. Bondarchuk AP. Constructing a training system. Track Technique. 1988;102:3254-69.
9. Kaverin V, Issurin V. Performance analysis and preparation: concept of the USSR canoe-kayak national team in the XXIV Seoul Olympic Games. Sport-Science Geral. 1989;17(1-2):45-7.
10. Pyne DB, Touretski G. An analysis of the training of Olympic sprint champion Alexandre Popov. Australian Swim Coach. 1993;10(5):5-14.
11. Issurin V. Principles and basics of advanced training of athletes. Muskegon (MI): Ultimate Athletes Concepts Publisher; 2008.
12. Wilmore JH, Costill DL. Training for sport and activity: the physiological basis of the conditioning process. Champaign (IL): Human Kinetics; 1993.
13. Counsilman BE, Counsilman J. The residual effects of training. J Swim Res. 1991;7:5-12.
14. Issurin V. Block periodization: breakthrough in sport training. Muskegon (MI): Ultimate Training Concepts; 2008.
15. Zakharov A, Gomes AC. Ciência do treinamento desportivo. 2ª ed. atualizada e ampliada. Rio de Janeiro: Palestra Sport; 2003. p. 61-77.
16. Volkov N. A bioquímica do esporte. Moscou: Bioquímica; 1986. p. 267-347.
17. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? Exerc Immunol Rev. 2012;18:42-97.
18. Gibala MJ, Jones AM. Physiological and performance adaptations to high-intensity interval training. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2013;76:51-60.
19. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. Sports Med. 2013;43(5):313-38.
20. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part II: anaerobic energy, neuromuscular load and practical applications. Sports Med. 2013;43(10):927-54.



# Genética, Exercício Físico e Nutrição

Rodrigo Gonçalves Dias



## ► Introdução

Genes são estruturas moleculares determinantes da funcionalidade dos sistemas fisiológicos, fato este caracterizado por sua ação primária controladora na síntese de peptídios. Simplificadamente, o Dogma Central da Biologia Molecular anunciado por Francis Crick<sup>1</sup> em 1958 propõe a existência de um fluxo informacional no sentido ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) → ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) → proteína. Partindo desse racional, as sequências peptídicas sintetizadas por estruturas ribossômicas obedecem às sequências nucleotídicas transcritas a partir de genes. Teoricamente, alterações na sequência de bases do DNA poderiam modificar desde o padrão de expressão gênica até os processos pós-transcricionais. Em adição, mecanismos epigenéticos de controle gênico, aqueles que independem da sequência de bases do DNA, podem resultar em alteração de expressão gênica resultando em fenótipos alterados.

Em uma era reconhecida como medicina ultramoderna, sustentada pelos avanços da biologia molecular e a consequente possibilidade de rastreamento do genoma humano, aquela hipótese de que a individualidade biológica estaria parcialmente na dependência da “bagagem genética” vem sendo parcialmente sustentada a partir da identificação de variantes no código de genes específicos. A comprovação de que tais variantes genéticas podem alterar o padrão natural de expressão gênica e a atividade biológica de proteínas, enzimas e hormônios peptídicos tem

contribuído para a compreensão do fato de que indivíduos distintos apresentam graus variados de suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças específicas. Além disso, a identificação de variantes no código de genes específicos tem gerado informações expressivas referentes ao potencial terapêutico de intervenções não farmacológicas, como exercício físico e dieta, tanto para a prevenção quanto para a reabilitação de doenças. Interessantemente, é sabido que a responsividade biológica ao exercício físico e à dieta varia substancialmente entre diferentes indivíduos. Esse mesmo raciocínio é plausível quando o que está em questão é a utilização dessas intervenções não farmacológicas, mas para fins de ganho de *performance* física. Variantes genéticas são os determinantes primários do grau de adaptação dos sistemas fisiológicos frente ao estímulo estressor do exercício físico e da dieta: um típico exemplo de um fenótipo em que a expressão final está na dependência da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais.

No momento em que o genoma humano encontra-se mapeado e sequenciado, a evolução do conhecimento referente à genômica funcional encontra-se, parcialmente, na dependência da contínua identificação de variantes genéticas funcionais. Ou seja, aquelas com potencial em influenciar as interações entre genes e entre genes e fatores ambientais. O entendimento, a partir de um cenário molecular, para o fato de os sistemas fisiológicos se comportarem e responderem de forma distinta a estímulos ambientais, como o exercício físico e a dieta, é a base para a compreensão do que é conhecido como variabilidade fenotípica. A estruturação de um mapa a partir da catalogação e classificação dessas variantes genéticas funcionais viria contribuir para a compreensão de como os genes são regulados e como estes interagem entre si e com o meio ambiente, no sentido de determinar a individualidade biológica.

## ► **Atleticogenômica, nutrigenômica e nutrigenética**

O conhecimento referente à variabilidade biológica, observada no estado basal ou em resposta à exposição do organismo a uma intervenção de interesse, é primordial para o desenvolvimento de pesquisa envolvendo a compreensão das possíveis interações entre genes e comportamento. Esse comportamento heterogêneo, relacionado às interações entre genes e fatores ambientais, pode ser claramente observado uma vez que qualquer resposta ou adaptação fisiológica induzida por um fator externo ou mudança de comportamento está na dependência de genótipos específicos. Tal fenômeno incentivou a criação de novas terminologias, uma vez que a exploração de resultados referentes à intervenção com exercício físico e dieta pode ser visualizada a partir de um cenário integrado à genética. Nesse sentido, a atleticogenômica constitui-se em uma recente linha de investigação científica incentivada pela complexa e pouco compreendida integração entre a genômica e os fenótipos de *performance* física humana. As pesquisas em atleticogenômica têm o propósito de elucidar os mecanismos pelos quais o estímulo estressor do exercício físico influencia os processos transcricionais e pós-transcricionais, desencadeados de forma específica nos diferentes sistemas fisiológicos. Além disso, compreender como essa natural reprogramação nuclear pode variar em função de alterações na sequência nucleotídica de genes específicos e também em função de fatores epigenéticos, ou seja, aqueles que induzem alterações na função dos genes, mas que não podem ser explicados por alterações na sequência de bases do DNA. Possivelmente, as informações geradas a partir dessa ciência irão contribuir para a identificação de talentos esportivos e otimização dos programas de treinamento físico, uma vez que o monitoramento do grau de responsividade (treinabilidade) de um determinado atleta seria, como o

convencional, avaliado por testes fisiológicos, mas a partir deste momento acrescido de possíveis investigações genômicas. Por exemplo, a análise do padrão global de expressão gênica da musculatura esquelética em resposta ao treinamento físico. Em adição, as investigações referentes à análise proteômica também são importantes fontes de informação por se constituírem em um método direto de quantificação e identificação das modificações pós-traducionais das proteínas. É importante ressaltar que todo esse conhecimento genômico relacionado à treinabilidade induzida pelo exercício físico é reconhecido como de fundamental importância no contexto da boa forma física relacionada à saúde. Considerado um recurso não farmacológico, o exercício físico é utilizado em programas de prevenção e reabilitação de doenças específicas e a utilização dessas informações genômicas teria, quem sabe, potencial para prever o grau do benefício causado pelo treinamento com exercícios físicos para um determinado fim. Um prognóstico genético poderia, inicialmente, identificar pacientes pouco responsivos e, quem sabe, determinar a necessidade de associação de uma terapia medicamentosa com o programa de treinamento físico, no sentido de aumentar a possibilidade de que o objetivo final seja alcançado.

Todo esse cenário é semelhante àquele existente entre genética, dieta e os diferentes estados de saúde, podendo ser entendido como a combinação entre genômica e nutrição molecular. Intervenções dietéticas e hábitos alimentares semelhantes podem resultar em respostas distintas, de acordo com perfil poligênico de diferentes indivíduos. Inicialmente, a genômica nutricional ou nutrigenômica refere-se à área de investigação científica interessada em compreender como determinados componentes nutricionais desencadeiam efeitos específicos nos diferentes sistemas fisiológicos. Essas ações específicas incluem regulação da expressão gênica, modificação da estrutura da cromatina e regulação do padrão de expressão proteica, incluindo as modificações pós-transcricionais e de atividade metabólica. Os desafios para a expansão do conhecimento envolvendo essa complexa linha de investigação científica são uma realidade. Possivelmente, a contínua produção de resultados em nutrigenômica contribuirá de forma expressiva para as estratégias de manutenção de um estado fisiológico desejável, bem como para a reversão de um quadro fisiopatológico, considerando-se os efeitos da interação entre nutrientes e genes e fatores epigenéticos. Intencionalmente, a nutrigenômica procura compreender tais interações, porém, não atentando para o fato de que variações interindividuais podem ocorrer em resposta a uma mesma intervenção nutricional ou hábitos alimentares semelhantes. Nesse sentido e paralelamente à produção de conhecimento em nutrigenômica, a nutrigenética procura entender as interações entre genes e nutrientes, com foco nas diferenças genotípicas entre indivíduos. Genótipos diferentes podem desencadear variações de resposta a intervenções com dieta e/ou nutrientes específicos, influenciando o estado de saúde e, conseqüentemente, a suscetibilidade ao desenvolvimento de determinadas doenças. A expectativa criada sobre a nutrigenética sustenta-se na promissora possibilidade de criação de uma base molecular que dê suporte à aplicação dos conhecimentos em nutrição, mas de forma personalizada e baseada em genótipos.

Este capítulo tem como foco a exposição do que é conhecido, até o momento, sobre a influência de genes e suas respectivas variantes na diferença de responsividade do organismo frente a intervenções com exercício físico e intervenções nutricionais. Previamente, conceitos básicos referentes ao genoma humano – a complexa interação entre genes, comportamento e fatores ambientais – e a regulação epigenética do genoma humano serão discutidos no sentido de complementar o conhecimento referente ao tema.

## ► Genética – o genoma humano

O mapeamento e o sequenciamento do genoma humano, concluídos em 2003<sup>2</sup>, geraram informações que, conforme previamente comentado, vêm contribuindo de forma expressiva para a compreensão da influência do determinante genético na responsividade dos diferentes sistemas fisiológicos a determinadas intervenções. De forma geral, o genoma humano nuclear é composto de aproximadamente 25 mil genes distribuídos em 23 pares de cromossomos (22 autossomos e os cromossomos sexuais X e Y). Cada gene é codificado por uma sequência nucleotídica específica (A – adenina; C – citosina; T – timina; G – guanina) e ocupa um espaço físico no DNA, denominado loco gênico. Em adição, um genoma humano mitocondrial, contendo apenas 0,0005% da informação genômica, é representado por um cromossomo circular composto de 16.569 pb, divididos em 37 genes (2 rRNA; 22 tRNA e 13 polipeptídios). Interessantemente, as 13 cadeias polipeptídicas codificadas pelo genoma mitocondrial são subunidades dos complexos da cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa, envolvidos na ressíntese de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Cada cromossomo nuclear apresenta dois segmentos denominados “p” ou “q”, separados por uma estrutura conhecida como centrômero. A partir do momento em que o genoma humano se encontra mapeado e sequenciado, genes podem ser localizados e suas estruturas exploradas. Exemplificando, um determinado gene com aproximadamente 17 kb encontra-se em localização 9q34. Mais especificamente, esse gene apresenta uma sequência conhecida de bases nucleotídicas de 17589 pb e está localizado no cromossomo 9, braço q, banda 34. Dentre os 3.164.700 de pares de bases nucleotídicas que compõem o genoma humano, apenas 1,5% representa sequências de bases transcritas e traduzidas em sequências peptídicas. Essa parcela do genoma humano é conhecida como DNA codificador. O restante, DNA não codificador, constitui os pseudogenes, DNA extragenômico e íntrons. Para alguns poucos genes, o produto final é o RNA transcrito.

A comparação entre as sequências de bases do genoma de dois indivíduos apresenta 0,1% de diferença. Embora o tipo de alteração possa variar, aquela mais comumente encontrada corresponde à troca de um único par de bases em posições específicas nos genes. Conhecida como polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), estima-se a existência de aproximadamente 10 milhões destes espalhados pelo genoma humano. O sequenciamento do genoma humano revelou a ocorrência de um SNP a cada 1.000 nucleotídeos, aproximadamente, quando o genoma de dois indivíduos é comparado. Interessantemente, uma parcela desses SNP encontra-se em regiões reguladoras da expressão gênica e em regiões que codificam sequências peptídicas. Estima-se a existência de 100.000 SNP em regiões codificadoras de proteínas, enzimas e hormônios peptídicos<sup>3</sup>. Parte desses SNP torna-se relevante pelo fato de resultarem em tradução de sequências peptídicas alteradas e até mesmo por gerarem interrupção prematura da síntese de cadeias peptídicas. No primeiro caso, uma proteína codificada a partir de uma sequência de aminoácidos diferente da sequência natural pode contribuir para que o comportamento de um sistema fisiológico seja alterado, consequência de uma possível atividade biológica prejudicada da proteína. Um exemplo clássico para o segundo caso refere-se ao gene codificador da enzima monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) desaminase 1 (gene AMPD1), com localização 1p13. Foi identificada uma variante na sequência de bases do gene, caracterizada pela substituição do nucleotídeo citosina (C) pelo nucleotídeo timina (T) na posição 34 do éxon 2 (variante C34T do gene AMPD1). Esta



resulta em alterar a tríade CAA (correspondente ao aminoácido glutamina) por TAA, tríade que codifica um *stop* códon. Nesse caso, é observada a interrupção prematura da síntese da cadeia polipeptídica. A enzima AMP desaminase 1 é expressa na musculatura esquelética e participa do processo de ressíntese do ATP durante atividade muscular contrátil<sup>4</sup>. Surpreendentemente, indivíduos portadores de ambos os alelos T (genótipo TT; homozigotos) apresentam atividade enzimática inferior a 1%, em comparação ao genótipo CC<sup>5</sup>, caracterizando como funcional a variante genética em questão. Fisiologicamente, indivíduos portadores do alelo T podem apresentar maior suscetibilidade a sintomas de câibra, dores musculares e fadiga precoce durante o exercício físico.

Uma vez que se estima a existência de centenas de milhares de variantes genéticas no genoma humano, parece ser lógica a subsequente necessidade de determinação da variabilidade genética entre indivíduos, relacionados ou não. O Projeto Genoma Humano tornou possível o conhecimento de uma sequência nucleotídica de referência de todos os cromossomos, porém, determinada a partir do genoma de poucos indivíduos. No sentido de ampliar tal conhecimento, o projeto International HapMap, lançado em 2002, é uma parceria entre cientistas e fundações de desenvolvimento de pesquisa, empenhados na catalogação de haplótipos já identificados, o que pode gerar informações importantes sobre a extensão da variabilidade genética humana. O estudo de haplótipos é caracterizado pela análise e identificação de um grupo de variantes genéticas ou genótipos que se encontram ligados em um cromossomo e que tendem a ser herdados em conjunto. O HapMap vem reunindo informações relacionadas à localização de haplótipos comuns espalhados pelo genoma, detalhando quais são as variantes e como estas estão distribuídas entre diferentes populações<sup>6</sup>. Essa ferramenta promete ampliar a eficácia das informações genômicas na identificação da interação entre genes e fenótipos complexos e já é reconhecida como uma valiosa fonte de pesquisa por possibilitar a aceleração dos resultados em investigações científicas.

## ► Interação gene-comportamento-ambiente e epigenética

Fenótipos são os resultantes finais da interação entre genes, comportamentos e fatores ambientais. Embora a ação simultânea dessas forças concorrentes seja reconhecida, a precisa quantificação de suas contribuições relativas para a determinação da expressão final de um fenótipo específico é extremamente complexa, senão impossível. A compreensão dessa sinergia torna-se crítica a partir do momento que a exposição de alguns indivíduos a uma padronizada intervenção com fatores ambientais e comportamentais, como atividade física e dieta, comumente, resulta em resposta variada, de acordo com o perfil genético de cada um. Uma forma clássica de compreender tal explanação pode ser visualizada a partir do fenótipo de obesidade. Sob o efeito de uma padronizada e relativa intervenção com treinamento físico e restrição calórica, aqueles com menores resultados de perda ponderal refletem o que é reconhecido como maior predisposição genética para a obesidade, sugerindo assim a existência de uma variada e interindividual diferença de responsividade em função de intervenções, via modulação do equilíbrio energético. Em se tratando de um complexo e poligênico fenótipo, os genes determinantes da diferença de sensibilidade a alterações no equilíbrio energético não são totalmente conhecidos. No entanto, sugere-se a existência de um considerável número deles, haja vista a quantidade de vias metabólicas envolvidas na regulação da composição corporal. Hoffstedt *et al.*<sup>7</sup> investigaram, em indivíduos não obesos, o possível efeito de uma variante intrônica (i6) do gene lipase hormônio-

sensível (LHS) na taxa lipolítica do tecido adiposo subcutâneo da região abdominal. Embora o experimento tenha sido realizado *in vitro* (biopsia), quando estimulados com norepinefrina, os adipócitos dos portadores do genótipo 55 apresentaram máxima taxa lipolítica reduzida, comparada à máxima taxa lipolítica observada nos adipócitos daqueles com genótipo XX (genótipo 55 =  $8 \pm 1 \mu\text{mol glicerol} \cdot 10^{-7} \text{células} \cdot 2 \text{ h}^{-1}$  versus genótipo XX =  $15,3 \pm 2,7 \mu\text{mol glicerol} \cdot 10^{-7} \text{células} \cdot 2 \text{ h}^{-1}$ ;  $p = 0.003$ ). Para os indivíduos heterozigotos (genótipo 5X) o aumento na taxa lipolítica mostrou ser intermediário ( $10,9 \pm 0,8 \mu\text{mol glicerol} \cdot 10^{-7} \text{células} \cdot 2 \text{ h}^{-1}$ ). A atividade da enzima HSL (codificada pelo gene HSL) é modulada por ação indireta das catecolaminas. Sua função, de hidrólise dos triacilgliceróis, é o determinante da liberação de ácidos graxos para a corrente sanguínea, posteriormente oxidados em outros compartimentos teciduais. Esse experimento *in vitro* mimetiza uma situação de lipólise aumentada induzida por exercício físico, sugerindo que, para aqueles portadores do alelo 5, a intervenção com exercícios físicos visando à diminuição do percentual de gordura seria menos eficiente. Este raciocínio representa um claro cenário no qual variações interindividuais no fenótipo de perda ponderal se encontram na parcial dependência de um genótipo específico. Vale reforçar o fato de que, considerando a complexa ação integrada das vias de sinalização e sistemas fisiológicos que influenciam a regulação da composição corporal, a variante i6 do gene HSL analisada de forma isolada não seria o determinante da obesidade, mas, possivelmente, uma contribuinte para que o aparecimento do estado fisiopatológico seja facilitado.

Embora a variabilidade fenotípica seja classicamente reconhecida a partir do contexto das investigações genômicas, a epigenômica constitui importante linha de pesquisa referente aos mecanismos reguladores da funcionalidade dos genes, porém não relacionados às alterações na sequência de bases do DNA. Nesse sentido, os mecanismos epigenéticos envolvidos nas modificações da regulação da transcrição gênica independem da sequência de bases do DNA e são basicamente desencadeados via: a) modulação do padrão de metilação dos nucleotídeos citosina do DNA e; b) modificações pós-traducionais da região aminoterminal das proteínas histonas associadas à cromatina, desencadeadas por processos de metilação, acetilação, fosforilação e ubiquitinação. Simplificadamente, se a cromatina apresenta-se condensada em função da ação das histonas, fatores de transcrição não têm acesso à região promotora dos genes, limitando assim a transcrição gênica. Evidências têm indicado que influências externas, como a dieta e o exercício físico, podem modular a função das histonas e de outras proteínas envolvidas na modulação da transcrição gênica.

Exemplificando, a biotina é reconhecida por sua clássica função de coenzima em reações enzimáticas citosólicas e mitocondriais. Em adição, evidências apontam a sua participação em processos de sinalização celular, envolvidos na modulação da expressão de mais de 2.000 genes em células humanas<sup>8</sup>. Hymes *et al.*<sup>9</sup> verificaram a existência de processos de biotinilação em proteínas histonas, reações estas catalisadas por biotinidases. Embora a função biológica da biotinilação de isoformas específicas de histonas não seja totalmente compreendida, sabe-se que processos de estruturação da heterocromatina, silenciamento de genes, proliferação celular, entre outros, estão envolvidos no controle epigenético da estrutura e função da cromatina<sup>10</sup>.

O gene ASC desempenha funções em via de sinalização citosólica, mediadora de processos inflamatórios. Essas ações resultam em ativação da procaspase-1 e no processamento de pró-interleucina-1 (pró-IL-1) e pró-interleucina-18 (pró-IL-18) em interleucina-1 (IL-1) e interleucina-18 (IL-18), respectivamente. Nesse sentido, poderia se sugerir que a diminuição da

expressão do gene ASC reduziria potencialmente processos inflamatórios via supressão de um possível excesso de citocinas pró-inflamatórias. É sabido que a expressão do gene ASC é diminuída como consequência do processo de metilação e, somado a isto, a metilação está inversamente correlacionada com a expressão da proteína<sup>11,12</sup>. Uma vez que o treinamento físico moderado comprovadamente diminui processos inflamatórios, Nakajima *et al.*<sup>13</sup> investigaram a possível existência de uma relação entre treinamento físico, regulação epigenética e o gene ASC. Foi verificada menor taxa de metilação do gene ASC em indivíduos idosos saudáveis, quando comparada à taxa verificada em indivíduos jovens ( $p < 0,01$ ). Interessantemente, indivíduos idosos submetidos ao treinamento físico apresentaram maiores taxas de metilação do gene ASC, comparados aos indivíduos sedentários, atingindo valor médio semelhante ao verificado em indivíduos jovens controles. Os autores concluem que o treinamento físico pode ser considerado um mediador da regulação epigenética do gene ASC, podendo ser considerado um potencial supressor da expressão de citocinas pró-inflamatórias.

## ► Marcadores genéticos e exercício físico

A crescente produção científica referente à identificação de genes associados ao exercício físico faz crescer, a cada momento, o número de marcadores genéticos relacionados aos fenótipos de aptidão física relacionada à saúde e aos fenótipos de *performance* física. Espalhados pelo genoma humano, foram identificados 214 genes e locos de característica quantitativa (QTL, *quantitative trait loci*) autossômicos, 7 genes no cromossomo X e 18 genes no cromossomo mitocondrial (miDNA) que demonstraram, de alguma forma, evidências de associação com tais fenótipos<sup>14</sup>. De forma geral, as evidências existentes até o momento são os resultados de estudos que foram conduzidos em populações de indivíduos sedentários, fisicamente ativos e atletas, atentando para as respostas fisiológicas ao exercício físico agudo e para as respostas adaptativas ao treinamento físico. Para os fenótipos de aptidão física relacionados com a saúde, as evidências de associação com a genética estão agrupadas nas seguintes categorias: hemodinâmica, incluindo as respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e morfologia cardíaca; antropometria e composição corporal; metabolismo da insulina e glicose; lipídios/lipoproteínas e fatores hemostáticos. Já para os fenótipos de *performance* física, as evidências de associação com a genética estão agrupadas nas categorias: resistência cardiorrespiratória e muscular; força/potência muscular.

As oito subseqüentes versões do mapa genético dos fenótipos de boa forma física relacionados com a saúde e dos fenótipos de *performance* física humana foram publicadas no periódico *Medicine Science in Sports and Exercise* entre os anos de 2001 e 2009. De forma geral, como consequência do aumento do número de publicações e da inviabilidade referente ao número de páginas necessárias para a expansão do mapa genético, os autores optaram por uma diferente formatação. A nova revisão anual promete reunir os resultados científicos mais expressivos, referentes ao contexto da genômica e sua relação com o exercício físico, a aptidão física e com a *performance* física humana. A escolha dos estudos citados nesse novo formato do mapa genético é baseada em características como tamanho e poder estatístico das amostras; qualidade das genotipagens; assiduidade aos protocolos de treinamento físico, entre outros detalhes que resultam em maior credibilidade. Essa nova versão já se encontra em sua segunda edição e ambas podem ser acessadas em Rankinen *et al.*<sup>15</sup> e Hagberg *et al.*<sup>16</sup>.

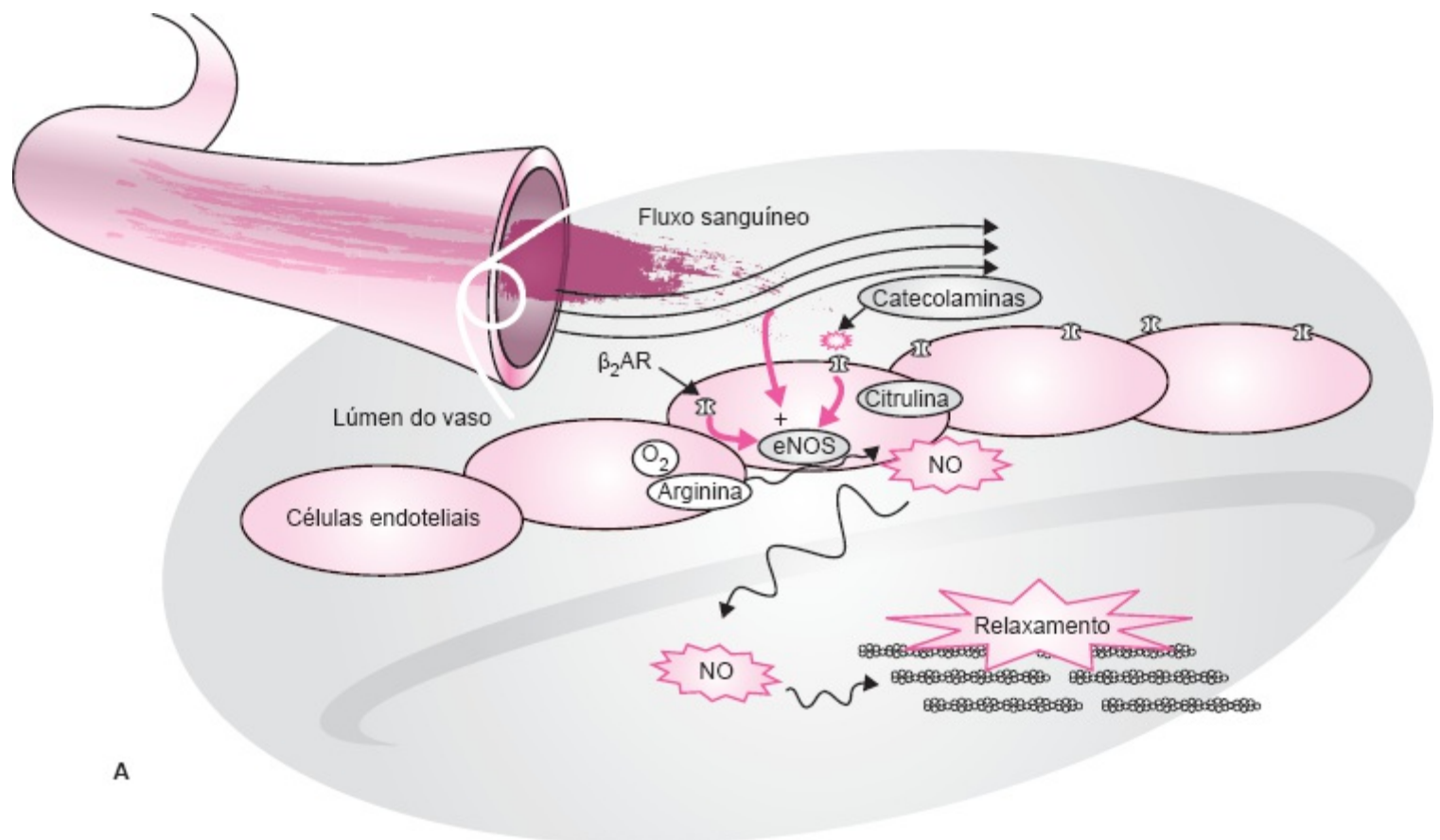
## ► Estudos de associação em genética

A crescente exploração dos estudos de associação em genética sustenta-se na necessidade de compreensão de como genes interagem entre si e como o grau das adaptações fisiológicas induzidas por fatores externos pode variar de acordo com o perfil genético de cada indivíduo. É comum, estudos que encontram associação positiva entre uma única variante genética e um fenótipo específico, serem questionados. Normalmente, os fenótipos sob investigação são considerados complexos e sua expressão final está na dependência da modulação combinada entre um conjunto de genes. Ou seja, um único gene pode apresentar de pequena a moderada influência na modulação de fenótipos complexos. Seguindo o mesmo raciocínio, uma associação positiva entre um genótipo e um fenótipo complexo não é garantia de que a variante genética investigada seja a real causadora do fenótipo alterado. Determinadas variantes genéticas encontram-se em desequilíbrio de ligação com outras variantes em genes localizados em regiões próximas ao gene investigado. E estes, por sua vez, podem ser os reais causadores do fenótipo alterado. Nesse caso, a variante genética investigada seria considerada um marcador do fenótipo alterado, uma vez que a funcionalidade é exercida por uma variante genética vizinha. Enquanto o acesso à identificação e à posterior associação de uma variante genética com fenótipos específicos parece ser algo relativamente simples, a subsequente comprovação da funcionalidade do gene mutante é comumente complexa. Observe o raciocínio na exemplificação a seguir.

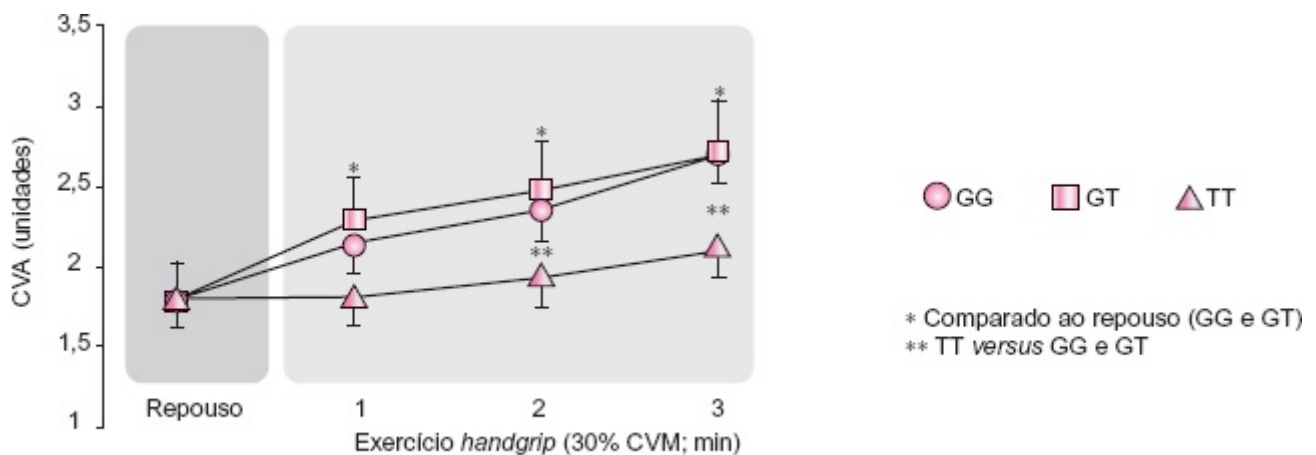
A reatividade vascular é um fenótipo poligênico, modulado por um conjunto de fatores vasodilatadores e vasoconstritores. Dentre aqueles que induzem o relaxamento do músculo liso vascular, o óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) parece ser o principal<sup>17</sup>. Em um estudo de associação em genética, Dias *et al.*<sup>18</sup> encontraram em uma população de indivíduos saudáveis uma relação entre a variante G894T do gene óxido nítrico sintase endotelial (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) e a vasodilatação induzida por exercício físico (Figura 18.1 A). Indivíduos homozigotos para o gene mutante (genótipo TT) apresentam resposta vasodilatadora prejudicada, considerando que a resposta normal foi aquela verificada nos portadores dos genótipos GG e GT (Figura 18.1 B). Esses resultados apenas demonstram a existência de uma associação positiva entre a variante G894T do gene eNOS e o fenótipo de vasodilatação muscular induzida por exercício físico, sugerindo que a menor resposta vasodilatadora verificada nos portadores do genótipo TT possa ser resultante de uma atividade enzimática diminuída e, consequentemente, reduzido aumento da biodisponibilidade do NO durante o exercício. Curiosamente, a resposta vasodilatadora ao exercício foi semelhante entre os genótipos GG e GT. Mais uma vez, esse resultado apenas permite sugerir que a presença de um único alelo G é suficiente para suplantar a possível deficiência de biodisponibilidade aumentada de NO durante o exercício físico, causada pelo alelo mutante T. No sentido de sustentar a hipótese de que o alelo T do gene eNOS é o real causador do fenótipo alterado, experimentos subsequentes e invasivos foram necessários. O bloqueio da atividade enzimática da proteína eNOS induzido com a infusão intra-arterial do antagonista não seletivo NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), reduziu expressivamente a vasodilatação muscular em indivíduos com genótipo GG (Figura 18.1 C). É interessante que a infusão intra-arterial de L-NMMA não alterou essa resposta em indivíduos com genótipo TT (Figura 18.1 C), o que parece sustentar a hipótese de que a necessidade de biodisponibilidade aumentada de NO para a vasodilatação não acontece. No entanto, outra questão ainda poderia ser levantada. A resposta vasodilatadora natural prejudicada nos indivíduos com genótipo TT poderia indicar,



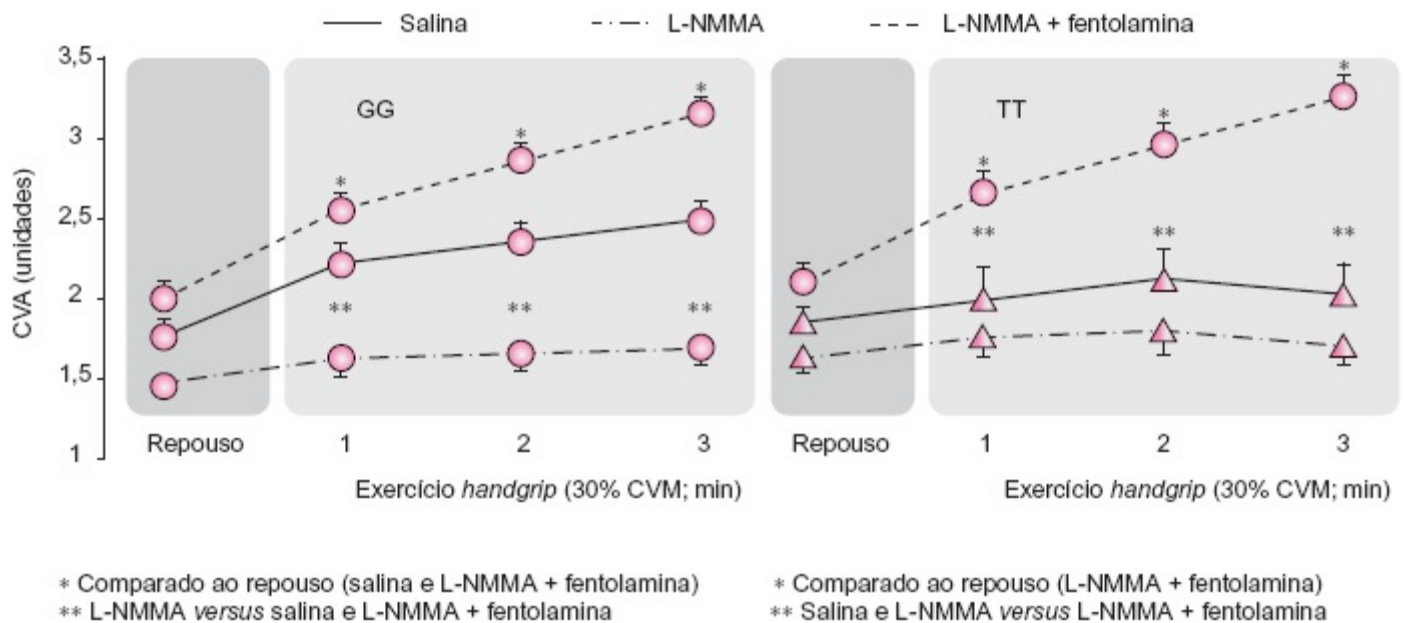
quem sabe, uma exacerbada força vasoconstritora sobre o sistema vascular. O duplo bloqueio (infusão intra-arterial de L-NMMA + fentolamina) afastou tal possibilidade, uma vez que o aumento expressivo da resposta vasodilatadora foi semelhante entre os indivíduos com genótipos GG e TT (Figura 18.1 C). Parte da resposta vasoconstritora é mediada por aumento da atividade nervosa simpática e consequente ação noradrenérgica sobre os  $\alpha$ -adrenorreceptores ( $\alpha$ AR) localizados no músculo liso vascular. A fentolamina é um antagonista seletivo dos  $\alpha$ AR. Esses resultados são a comprovação da funcionalidade da variante G894T do gene eNOS, confirmando o resultado do estudo de associação deste gene com o fenótipo de vasodilatação muscular. Mesmo sustentado por essa contraprova, preferencialmente sugere-se que uma atividade biológica da proteína eNOS, transcrita e traduzida a partir do alelo T, esteja prejudicada.



A



B



C

**Figura 18.1 A.** Esquema proposto da síntese do óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais e sua posterior ação parácrina nas células do músculo liso vascular, resultando em relaxamento. Observe que tanto o estresse de cisalhamento na parede do vaso, causado pelo fluxo sanguíneo, quanto a ativação dos  $\beta_2$ -adrenorreceptores ( $\beta_2$ AR) por catecolaminas são alguns dos potenciais mecanismos ativadores da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). **B.** Condutância vascular no antebraço (CVA; reflete a vasodilatação) no repouso e durante 3 min de exercício isométrico de *handgrip*. Observe que CVA é significativamente menor no genótipo TT, quando em comparação aos genótipos GG e GT. No repouso, a CVA é semelhante entre os genótipos. **C.** CVA no repouso e durante 3 min de exercício isométrico de *handgrip* durante a infusão intra-arterial de salina, NG-monometil-L-arginina (L-NMMA) e L-NMMA + fenolamina. Observe que a CVA foi reduzida de forma significativa no genótipo GG com a infusão do L-NMMA, permanecendo inalterada no genótipo TT (comparada à situação-controle, infusão de salina). A CVA aumentou de forma significativa nos genótipos GG e TT com a infusão de L-NMMA + fenolamina. Este aumento foi semelhante entre os genótipos GG e TT. Indivíduos com genótipo GT não foram submetidos à contraprova com infusão intra-arterial de medicamentos. CVM = contração voluntária máxima. Adaptada de Dias *et al.*<sup>3</sup> e Dias *et al.*<sup>17</sup>

O gene da eNOS (ou NOS III; 21-22 kbp – GenBank D26607) apresenta localização 7q35-36 e compreende 26 éxons e 25 íntrons com 133 kDa. A proteína codificada contém 1.203 aminoácidos<sup>19</sup>. O óxido nítrico é considerado um radical livre gasoso com atividade biológica, sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pelas óxido nítrico sintases (NOS, *nitric oxide synthases*). Até o momento, além da eNOS, foram identificadas outras duas isoformas de NOS, expressas por genes distintos. A óxido nítrico sintase neuronal (nNOS, *neuronal nitric oxide synthase* ou NOS I; 12q24.2) e a óxido nítrico sintase indutível (iNOS, *inducible nitric oxide synthase* ou NOS II; 17cen-q12). As isoformas eNOS e nNOS são constitutivamente expressas (expressão contínua), enquanto a expressão da isoforma iNOS é induzida por processos celulares anormais, como na insuficiência cardíaca<sup>20–22</sup>. Nas células endoteliais, é verificada a expressão da isoforma eNOS. O NO sintetizado enzimaticamente é reconhecido como um fator relaxante derivado do endotélio e o seu mecanismo de ação vasodilatador está representado simplifiadamente na Figura 18.1 A.



Conforme descrito anteriormente, genes isolados podem apresentar de pequena a moderada influência na determinação de fenótipos complexos. Os estudos de análise genômica em larga escala (GWA, *genome-wide analysis*) têm contribuído de forma expressiva para a identificação de regiões cromossômicas, variantes genéticas e padrões diferenciados de expressão gênica, com potencial para influenciar um determinado fenótipo. De fato, a possibilidade de análise completa do genoma pela tecnologia de *microarray* vem permitir a visualização do cenário global das variações em biomarcadores. Essa tecnologia de rastreamento e identificação de alterações moleculares possibilita uma melhor compreensão da arquitetura genética daqueles fenótipos complexos, reconhecidos como poligênicos. Essa tecnologia dispõe de plataformas exploratórias com possibilidade de análise de genoma, transcriptoma e proteoma.

Schmutz *et al.*<sup>23</sup> propuseram a investigação, por biopsia muscular, das possíveis alterações no padrão de expressão de 229 genes em indivíduos sedentários submetidos ao exercício físico. Após uma única sessão de exercício físico, ocorreram alterações na expressão de 26 transcritos. O aumento de expressão foi verificado em genes envolvidos em vias metabólicas glicolíticas e oxidativas (GLUT4, ALDOC, PFKFB3, FABP3, LPL, ECH1, ACADL, CPT1, CYCS, SOD1, SOD3, SLC16A1), contração e arquitetura muscular (MYH4 e TUBA1), miogênese (MYOD1 e MEF2B), regulação do ciclo celular (IGFBP6 e IGF1) e estrutura celular (COL6A1). Após 6 semanas de treinamento físico e subsequente realização de uma única sessão de exercício físico, a alteração no padrão de expressão gênica foi menor. Dentre os 23 genes com expressão aumentada no pré-treinamento, apenas 2 apresentaram resposta similar, somada ao aumento de expressão em mais 11 genes distintos. Os autores concluem que, principalmente para aqueles genes envolvidos nos processos metabólicos, a regulação transcricional é modificada dependendo do estado de aptidão física de um indivíduo.

Posteriormente, em um estudo subsequente, Schmutz *et al.*<sup>24</sup> propuseram a análise das possíveis alterações ocorridas no padrão de expressão gênica após o exercício físico, realizado em duas condições: normóxia – fração inspirada de oxigênio simulando altitude de 560 m e; hipoxia – fração inspirada de oxigênio simulando altitude de 4.000 m. Em resposta a uma única sessão de exercício físico em condição de hipoxia, foi verificada alteração na transcrição dos 231 genes avaliados. A maior diferença foi verificada 1 h após o exercício (fase de recuperação), com o aumento na expressão de 167 genes no grupo em normóxia e diminuição na expressão de 68 genes no grupo em hipoxia. Análises subsequentes revelaram que, em ambas as condições, os genes diferentemente expressos estão envolvidos na regulação do metabolismo energético, do ciclo celular e da matriz extracelular. Embora tenham sido observadas alterações de expressão em genes associados à estrutura sarcomérica, estas foram semelhantes entre os indivíduos que realizaram o exercício físico em normóxia e hipoxia. Após 6 semanas de treinamento físico e subsequente realização de uma única sessão de exercício físico, observou-se aumento na expressão de 164 transcritos (71%), no grupo em hipoxia. De forma geral, a comparação entre os grupos (normóxia *versus* hipoxia) demonstrou padrão diferenciado de expressão, com o grupo em hipoxia apresentando níveis de alteração inferiores. Para os autores, esse estudo é o primeiro a evidenciar as alterações moleculares que justificam o fato de indivíduos sedentários apresentarem maior densidade mitocondrial após treinamento físico realizado em condição de hipoxia, comparada ao aumento de densidade mitocondrial observado quando o treinamento é realizado em condição de normóxia.

Buttner *et al.*<sup>25</sup> investigaram o efeito agudo de duas intensidades distintas de exercício físico

(moderado e intenso) no perfil de expressão gênica de leucócitos (18.400 transcritos – Affymetrix U133A 2.0 GeneChip) e encontraram que tais alterações são mais expressivas em resposta ao exercício intenso. Foram identificados 450 e 150 genes com expressões aumentadas e diminuídas, respectivamente. Dentre eles, estão genes envolvidos em diferentes processos fisiológicos relacionados com mediadores inflamatórios, reguladores transcricionais, transportadores/canais de membrana e moléculas envolvidas no desarranjo da matriz extracelular. Os autores reconhecem que o grau das alterações transcricionais em leucócitos está na dependência da intensidade do exercício e que este tipo de análise é caracterizado como importante ferramenta para o monitoramento das respostas adaptativas ao treinamento físico.

O conhecimento referente às alterações no padrão de expressão gênica parece contribuir para a produção de novas e importantes informações referentes às complexas interações entre as múltiplas vias de sinalização. Em intervenções utilizando-se exercício físico, diferentes grupos de células ou tecidos encontram-se mais ou menos expostos às alterações e adaptações induzidas pelo estresse fisiológico em questão. Nesse contexto, soma-se ao desafio da identificação dos genes candidatos a dificuldade de acesso a tecidos relevantes para a análise das possíveis alterações. Mesmo havendo uma preferência pela utilização do tecido muscular esquelético como fonte de informação referente às alterações transcricionais, as células sanguíneas também são importantes sensores biológicos do ambiente sistêmico. O estresse mecânico causado pela pressão sanguínea aumentada durante o exercício e o estresse de cisalhamento na parede do vaso induzem alterações de expressão gênica em células sanguíneas. As informações genômicas geradas a partir das alterações moleculares avaliadas pelo transcriptoma podem ser utilizadas tanto para o diagnóstico e prognóstico de doenças quanto para o monitoramento do grau de resposta a intervenções específicas, como é o caso do exercício físico.

Diferenças interindividuais são observadas em resposta a intervenções com dietas específicas. Curiosamente, a contribuição da dieta para a determinação de uma característica fenotípica está parcialmente na dependência de genótipos específicos. Memisoglu *et al.*<sup>26</sup> investigaram a possível influência da variante Pro12Ala do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*; gene PPAR- $\gamma$  2) no índice de massa corporal. Após a obtenção das informações referentes à dieta de 2.141 mulheres e o cálculo da ingestão calórica derivada da gordura, verificou-se a existência de uma relação entre gordura total ingerida e índice de massa corporal, em função da variante Pro12Ala do PPAR. Entre as mulheres homozigotas para o alelo Pro (genótipo Pro/Pro), o índice de massa corporal mostrou ser maior naquelas caracterizadas por ingerirem alta quantidade de gordura total, comparadas às classificadas com menos ingestão de gordura (27,3 kg/m<sup>2</sup> *versus* 25,4 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente;  $p < 0,0001$ ). Interessantemente, para aquelas portadoras de pelo menos um alelo Ala (genótipos Pro/Ala e Ala/Ala), não se observou diferença entre variações de índice de massa corporal e quantidade de gordura ingerida. Em adição, a ingestão de gordura total mostrou relação direta com a fração colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*) entre os portadores de pelo menos um alelo Ala, caracterizados com alta e baixa ingestão de gordura (64,8 mg/dℓ *versus* 58,1 mg/dℓ, respectivamente;  $P = 0,0008$ ). Esses resultados indicam uma possível resistência ao ganho de peso corporal e um possível favorecimento a uma fração HDL-colesterol desejável, mediada pelo alelo Ala do PPAR. Os autores sugerem que aconselhamentos direcionados à melhora do perfil lipídico, especificamente do HDL-colesterol, poderiam ser otimizados considerando-se os genótipos do PPAR.

Os PPAR são receptores nucleares moduladores da regulação de genes-alvos, incluindo aqueles envolvidos no controle do metabolismo lipídico e nos processos de diferenciação dos adipócitos<sup>27</sup>. A atividade transcricional dos PPAR pode ser potencializada pelos coativadores transcricionais PGC-1 $\alpha$  e PGC-1 $\beta$ . Já a atividade biológica desses receptores nucleares pode ser modulada por ácidos graxos, particularmente os de cadeia insaturada<sup>28</sup>. Três isoformas do PPAR, alfa (PPAR- $\alpha$ , cromossomo 22q12-13.1), beta/delta (PPAR- $\beta/\delta$ ; cromossomo 6p21.2-21.1) e gama (PPAR- $\gamma$ ; cromossomo 3p25), são expressas por genes distintos e apresentam padrões específicos de expressão em diferentes compartimentos teciduais<sup>29</sup>. Quando ativados, os PPAR se heterodimerizam com o receptor de ácido retinoide (RXR) e se ligam a sequências responsivas do DNA, conhecidas como elementos de resposta de proliferador de peroxissomo (PPRE, *peroxisome proliferator response elements*). Essas sequências são encontradas na região promotora de genes codificadores de proteínas e enzimas envolvidos em múltiplas vias de sinalização celular. Como consequência de um *splicing* alternativo, o gene PPAR- $\gamma$  pode resultar em duas isoformas, a 1 e a 2. Foi verificada a expressão da isoforma PPAR- $\gamma$  2 em tecido adiposo e, subsequentemente, identificada uma variante genética, caracterizada pela troca do nucleotídeo citosina por guanina na posição 34 em região exônica. Essa variante nucleotídica resulta na variação do códon CCA por GCA e, subsequentemente, na tradução da proteína com substituição do aminoácido alanina (Ala) por prolina (Pro) na posição 12 da sequência polipeptídica. Parte dos estudos de associação em genética que têm verificado a influência da variante Pro12Ala do gene PPAR- $\gamma$  2 em fenótipos específicos reforça o fato de que esta é funcional, uma vez que a proteína transcrita e traduzida a partir do gene mutante (reconhecido como alelo Ala) demonstrou diminuída afinidade de ligação e, consequentemente, reduzida habilidade em ativar regiões promotoras responsivas<sup>30</sup>.

## ► Considerações finais

A clássica e simples teoria de que a expressão fenotípica reflete a interação entre fatores genéticos e ambientais parece fazer sentido, uma vez que a contribuição relativa do componente genético vem sendo comprovada a partir das investigações genômicas e epigenéticas. No entanto, como consequência da característica poligênica e multifatorial da maioria dos fenótipos, a compreensão dessa interação é algo naturalmente complexo. Somado a esse fator, encontra-se ainda a variabilidade genética entre indivíduos, resultante daquelas diferenças comumente encontradas em sequências nucleotídicas de genes específicos e que sustentam, em parte, as diferenças de responsividade frente a intervenções específicas. Sob uma visão otimista, o atual estado da arte explicita a emergente evolução científica e a promissora possibilidade de utilização das linhas de investigações reconhecidas como *atleticogenômica*, *nutrigenômica* e *nutrigenética*. Atuações profissionais fundamentadas nessas ciências são a base para intervenções personalizadas e com possibilidades de se gerarem prognósticos, diagnósticos e tratamentos específicos, otimizando assim o desempenho físico e as intervenções nutricionais e visando a manutenção da saúde e a prevenção e a reabilitação de doenças. Por exemplo, baseando-se no “passaporte genético”, um mapa das variantes genéticas portadas por um indivíduo e que podem influenciar a responsividade do organismo, recomendações de treinamento físico e intervenções nutricionais específicas poderão ser aplicadas. No entanto, embora o contexto apresentado e discutido tenha deixado evidente a interação existente entre genes e diferenças adaptativas a

intervenções com exercício físico e dieta, a inconsistência entre estudos ainda é considerada um fator limitante para a aplicação imediata e segura dessas ciências<sup>31,32</sup>. Enquanto a segurança e as questões éticas relacionadas à aplicação da atleticogenômica, nutrigenômica e nutrigenética se encontram em constante discussão, sugere-se ao profissional interessado na permanente atualização referente ao tema. Como consequência de sua natural complexidade, do volume de informações geradas e da futura – porém, dentro em breve – possibilidade de aplicação, a aquisição e a assimilação do contexto requerem constante dedicação.

## ► Referências bibliográficas

1. Crick FH. On protein synthesis. Symp Soc Exp Biol. 1958;12:138-63.
2. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. 2004;431:931-45.
3. Dias RG, Gowdak MM, Pereira AC. Genetics and cardiovascular system: influence of human genetic variants on vascular function. Genes Nutr. 2011;6:55-62.
4. Dias RG, Pereira AC, Negrão CE et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. Revis Bras Med Esporte. 2007;13:209-16.
5. Norman B, Sabina RL, Jansson E. Regulation of skeletal muscle ATP catabolism by AMPD1 genotype during sprint exercise in asymptomatic subjects. J Appl Physiol. 2001;91:258-64.
6. Skelding KA, Gerhard GS, Simari RD et al. The effect of HapMap on cardiovascular research and clinical practice. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007;4:136-42.
7. Hoffstedt J, Arner P, Schalling M et al. A common hormone-sensitive lipase i6 gene polymorphism is associated with decreased human adipocyte lipolytic function. Diabetes. 2001;50:2410-3.
8. Zempleni J. Uptake, localization, and noncarboxylase roles of biotin. Annu Rev Nutr. 2005;25:175-96.
9. Hymes J, Fleischhauer K, Wolf B. Biotinylation of histones by human serum biotinidase: assessment of biotinyl-transferase activity in sera from normal individuals and children with biotinidase deficiency. Biochem Mol Med. 1995;56:76-83.
10. Hassan YI, Zempleni J. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin. J Nutr. 2006;136:1763-5.
11. Guan X, Sagara J, Yokoyama T et al. ASC/TMS1, a caspase-1 activating adaptor, is downregulated by aberrant methylation in human melanoma. Int J Cancer. 2003;107:202-8.
12. Yokoyama T, Sagara J, Guan X et al. Methylation of ASC/TMS1, a proapoptotic gene responsible for activating procaspase-1, in human colorectal cancer. Cancer Lett. 2003;202:101-8.
13. Nakajima K, Takeoka M, Mori M et al. Exercise effects on methylation of ASC gene. Int J Sports Med. 2010;31:671-5.
14. Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. Med Sci Sports Exerc. 2009;41:35-73.
15. Rankinen T, Roth SM, Bray MS et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics. Med Sci Sports Exerc. 2010;42:835-46.
16. Hagberg JM, Rankinen T, Loos RJ et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2010. Med Sci Sports Exerc. 2011;43:743-52.
17. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. Arq Bras Cardiol. 2011;96:68-75.
18. Dias RG, Alves MJ, Pereira AC et al. Glu298Asp eNOS gene polymorphism causes attenuation in nonexercising muscle vasodilatation. Physiol Genomics. 2009;37:99-107.

19. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*. 1993;268:17478-88.
20. Ferreiro CR, Chagas AC, Carvalho MH et al. Expression of inducible nitric oxide synthase is increased in patients with heart failure due to ischemic disease. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:1313-20.
21. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298>Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation*. 1999;100:1515-20.
22. Hingorani AD. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherogenesis: John French Lecture 2000. *Atherosclerosis*. 2001;154:521-7.
23. Schmutz S, Däpp C, Wittwer M. et al. A hypoxia complement differentiates the muscle response to endurance exercise. *Exp Physiol*. 2010;95:723-35.
24. Schmutz S, Däpp C, Wittwer M et al. Endurance training modulates the muscular transcriptome response to acute exercise. *Pflugers Arch*. 2006;451:678-87.
25. Buttner P, Mosig S, Lechtermann A et al. Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. *J Appl Physiol*. 2007;102:26-36.
26. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet*. 2003;12:2923-9.
27. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:289-312.
28. Xu HE, Lambert MH, Montana VG et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell*. 1999;3:397-403.
29. Schiaffino S, Sandri M, Murgia M. Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:269-78.
30. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20:284-7.
31. Dias RG. Genética, performance física humana e doping genético: o senso comum *versus* a realidade científica. *Revis Bras Med Esporte*. 2011;17:62-70.
32. Lovegrove JA, Gitau R. Nutrigenetics and CVD: what does the future hold? *Proc Nutr Soc*. 2008;67:206-13.



# Overtraining

Renata Metzler Saraiva e Marcelo Macedo Rogero



## ► Introdução

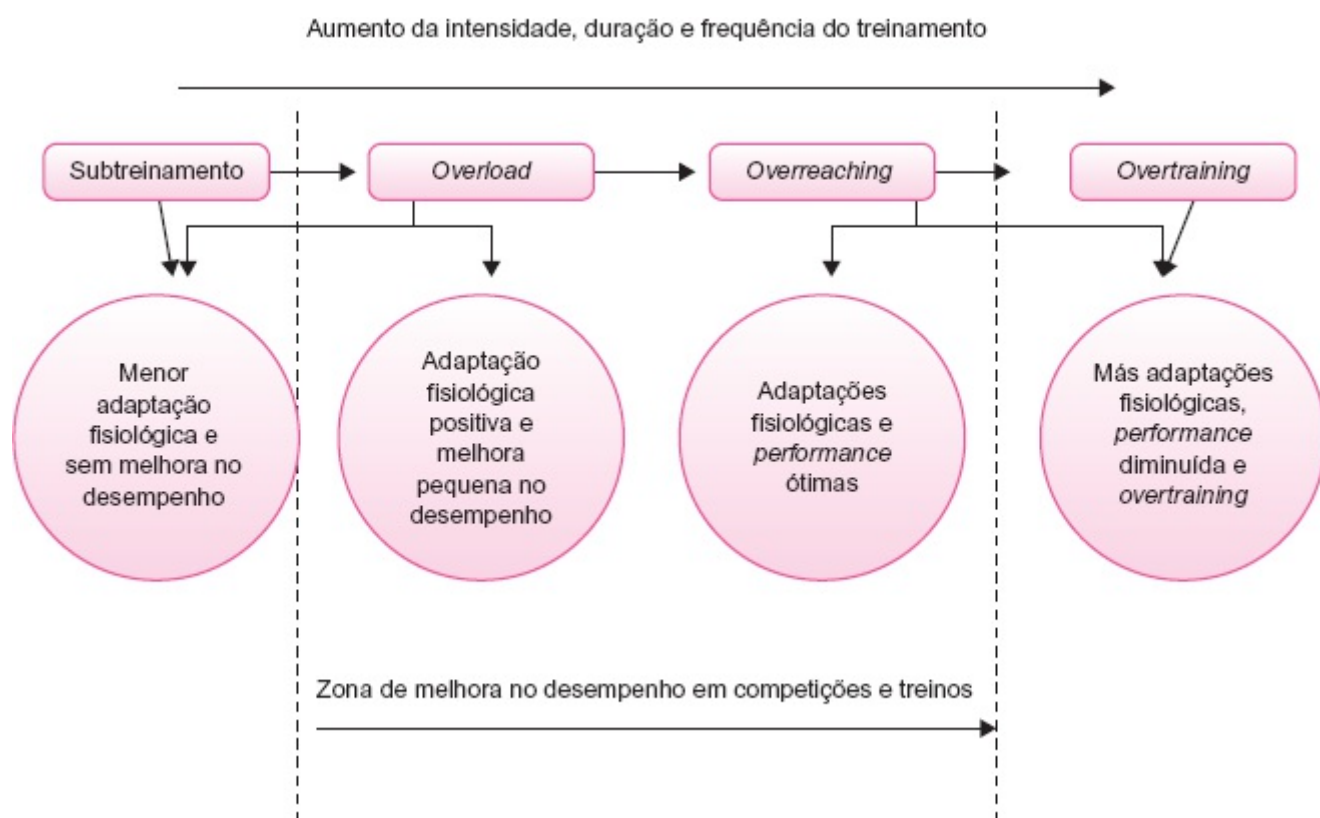
A procura de maior rendimento esportivo muitas vezes induz atletas e treinadores a intensificarem de forma crescente o treinamento. Muitas vezes, o período de descanso entre competições ou ao término do calendário competitivo não é realizado de forma adequada. A periodização do treinamento é amplamente aceita como o meio mais adequado de melhorar o desempenho e minimizar os efeitos deletérios do treinamento<sup>1</sup>. Baseia-se na programação do treinamento a curto, médio e longo prazo e visa atingir o rendimento máximo do atleta no momento desejado ou prova/campeonato mais importante.

Alguns termos são utilizados na literatura para indicar o processo de adaptação induzido pelo exercício. O *overload* é uma condição planejada e sistematizada, na qual o aumento progressivo do estímulo que o treinamento induz melhora a força, a potência e o desempenho. O termo *overreaching* refere-se ao treinamento que envolve um período breve de *overload* e posterior repouso inadequado, o que resulta na incapacidade adaptativa do atleta ao treinamento. Esse processo envolve diminuição temporária do desempenho com duração de dias a semanas. É revertido com um período de descanso de semanas ou no máximo 30 dias. O *overtraining* excede o *overreaching* resultando em más adaptações fisiológicas com redução crônica no desempenho devido ao desequilíbrio entre treinamento e recuperação, a capacidade adaptativa ao exercício e a tolerância ao estresse<sup>1</sup> (Figura 19.1).



Nederhof *et al.*<sup>2</sup> acrescentam uma categoria intermediária entre o *overreaching* e o *overtraining*, com base no tempo necessário de recuperação e intensidade dos sintomas. Propõem a classificação em *overreaching* funcional (FO), em que os sintomas são leves e o período de recuperação se faz em dias ou semanas; *overreaching* não funcional (NFO), com sintomas moderados e período necessário para plena recuperação de várias semanas a meses; e *overtraining* (OT), com sintomas graves e necessidade de meses a anos para a recuperação completa.

O conhecimento sobre os problemas associados ao *overtraining* é baseado principalmente em experiências, observação de casos e estudos transversais e longitudinais realizados durante o período de treinamento. Existem poucos dados de estudos prospectivos ou controlados, devido à contradição existente entre o nível de treinamento que ocasiona uma diminuição na funcionalidade e o desempenho atlético. O limite é pouco definido entre adaptações ao treinamento e a redução na capacidade funcional orgânica advinda do *overtraining*, tanto em relação aos aspectos fisiológicos quanto aos bioquímicos<sup>3</sup>.



**Figura 19.1** Estágios de treinamento que um atleta pode experimentar. Adaptada de Armstrong e Vanheest<sup>1</sup>.

Dois modelos, em geral, são usados para estudar as respostas ao *overtraining* no atleta. No primeiro, os atletas são avaliados em vários períodos durante a fase competitiva, com duração de 3 a 8 meses. Nesse caso, verifica-se a resposta de cada atleta ao período de treinamento com diferentes intensidades de esforço físico ou comparam-se atletas com e sem sintomas de *overtraining*. A vantagem desse modelo é estudar o atleta em uma fase e local de treinamento usuais, mas torna-se difícil o controle de outras variáveis, como doenças, viagens, modificações alimentares e estresse competitivo<sup>4</sup>.

No outro modelo, o treinamento é intencionalmente intensificado por até 4 semanas por

motivos éticos. Variáveis psicológicas e fisiológicas são comparadas antes e depois do período de treino mais intenso ou entre atletas que apresentam ou não os sintomas da síndrome. Esse modelo permite maior controle das variáveis anteriormente descritas, mas há variação na resposta de cada atleta à alteração na intensidade, além deste aumento não refletir o treinamento usual<sup>4</sup>.

A variação individual em relação à capacidade de recuperação, à tolerância ao exercício, aos fatores de estresse não relacionados ao treino e à tolerância ao estresse explica a diferença na vulnerabilidade dos atletas ao *overtraining* quando submetidos ao mesmo treinamento<sup>3</sup>.

## ► Definições e características do overtraining

De acordo com o *Oxford Dictionary of Sport Science and Medicine*, *overtraining* é uma síndrome multifatorial, descrita como “uma combinação de sinais e sintomas que normalmente causa fadiga mental e física, a qual ocasiona prejuízo no desempenho”<sup>5</sup>.

Essa diminuição crônica da *performance* tem recebido diferentes denominações, como *staleness*, *overstress*, *overuse*, *burnout*, *overwork*, *overfatigue*, *overstrain*, fadiga crônica em atletas, síndrome da fadiga no esporte, síndrome inexplicável da diminuição do desempenho etc.<sup>6,7</sup>. Sua forma inicial chamada de *overreaching*, *short-term overtraining*<sup>3</sup> ou *distress* é uma condição em que ocorre uma diminuição do desempenho por um período curto, sem sintomas ou sinais sistêmicos relevantes no trabalho neuromuscular e que pode ser revertida por algumas semanas de descanso ou diminuição da intensidade. Essa condição pode favorecer o aumento de desempenho em níveis maiores em relação àqueles observados anteriormente<sup>6,8</sup>. *Overtraining* é uma complexa síndrome caracterizada por prejuízo da capacidade funcional adaptativa do organismo<sup>8</sup>. Tem como maior sintoma a diminuição crônica da *performance* que pode ser induzida não só pelo excesso como pela monotonia de estímulos ou de treino. Síndrome do *overtraining* foi a primeira e permanece como denominação amplamente utilizada na literatura. Estima-se que cerca de 7 a 20% de todos os atletas apresentem sintomas da síndrome em cada período competitivo<sup>4</sup>. Essa prevalência torna-se maior em esportes de *endurance* e observou-se a ocorrência em mais de 60% ao longo da carreira profissional de corredores de longa distância, mais de 50% em jogadores de futebol semiprofissional após uma temporada competitiva de 5 meses, 21% em nadadores da equipe nacional australiana durante temporada de 6 meses e em 33% dos atletas do time de basquete indiano durante um período de treinamento de 6 semanas<sup>9,10</sup>.

A incapacidade de manter o rendimento normal de uma atividade física é resultado do desequilíbrio entre intensidade e recuperação, caracterizado por fadiga crônica durante o treinamento e no período de recuperação, padrões de sono e apetite alterados, infecções frequentes, funções imune e reprodutiva alteradas, alterações agudas e crônicas nas respostas inflamatórias sistêmicas, distúrbios do humor e mal-estar geral com ausência de interesse no treinamento<sup>8,11</sup>.

O *overtraining* pode ser classificado em duas formas clínicas: a forma simpática e a forma parassimpática ou vagal<sup>12</sup>. A forma simpática, menos comum, também chamada de clássica ou Basedow (devido à hiperfunção tireóidea), caracteriza-se por maior atividade simpática durante o repouso. Pode refletir um estresse psicológico/emocional excessivo (muitas competições, fatores sociais, educacionais, ocupacionais, econômicos, nutricionais, excesso de viagens) ou ser consequência de treinamentos extremamente intensos. É caracterizada por hiperexcitabilidade, incapacidade de relaxar e diminuição no desempenho<sup>9</sup>.

A forma parassimpática, também chamada moderna<sup>9</sup>, mais comum, caracteriza-se por predominância da atividade vagal durante o repouso e o exercício. Pode ser denominada: tipo moderno de *overtraining* ou tipo Addison (por parâmetros clínicos similares à insuficiência adrenal)<sup>9</sup>. Seu estágio inicial é também designado de *overreaching*, que resulta da sobrecarga excessiva e por tempo prolongado com recuperação e repouso inadequados, mas com repouso de poucos dias a várias semanas restabelece-se a função plena<sup>9,11</sup>. As características dessa forma são: elevado e persistente grau de fadiga, apatia, alterações de humor, diminuição persistente do desempenho, alterações imune e na função reprodutiva<sup>9</sup>.

A forma simpática parece preceder a parassimpática na tentativa de manter o nível de desempenho e homeostase fisiológica. Pode então ser seguida da forma parassimpática devido a uma exaustão no sistema simpático<sup>13</sup>.

Existe uma transição gradual, embora tênue, entre o *overreaching* e o *overtraining*, só diferenciados ao serem analisados retrospectivamente. Estudos propõem que o *overreaching* estaria mais relacionado a fadiga periférica e *overtraining*, com a fadiga central, porém, não há um parâmetro prático para sua determinação, o que torna a observação dos sintomas de fundamental relevância<sup>3</sup>.

A sintomatologia do *overtraining* abrange alterações fisiológicas, psicológicas, imunológicas e bioquímicas<sup>8</sup> referidas em diversas modalidades esportivas que se apresentam isoladas ou agrupadas de acordo com cada indivíduo (Quadro 19.1)<sup>14</sup>.

Alguns fenômenos são descritos na literatura, embora não haja consenso, como linfadenopatia cervical, redução do consumo máximo de oxigênio, diminuição da concentração de ferritina, frequentes infecções do trato aéreo superior, perda de peso, diminuição da frequência cardíaca, com retorno prolongado ao batimento cardíaco normal após o exercício<sup>4</sup>.

## ► Hipóteses da síndrome do overtraining

Várias hipóteses foram propostas para justificar a síndrome do *overtraining*. Muitas são viáveis, enquanto outras não têm sustentação, porém, todas apresentam aspectos pertinentes da síndrome<sup>15</sup>.

## ■ Hipótese do desequilíbrio autônomo ou neuroendócrino

Estudos demonstram evidências de que no estágio de *overreaching* ou início do *overtraining* ocorre uma redução da responsividade adrenal ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*). Essa redução inicial é compensada por um aumento da produção de ACTH, que na forma parassimpática do *overtraining* não se mantém<sup>9</sup>.

A excreção basal urinária de catecolaminas e a excreção de catecolaminas livres durante o repouso noturno são vistas como reflexos da atividade intrínseca do sistema nervoso simpático. Em razão de as concentrações de norepinefrina no plasma e no fluido cerebrospinal serem semelhantes, sua circulação e sua excreção podem refletir a concentração e a liberação do cérebro<sup>9</sup>. A excreção urinária de catecolaminas mostra correlação negativa com graus de fadiga<sup>16</sup> e demonstra normalização durante 2 a 3 semanas de descanso<sup>17</sup>. Também possui correlação negativa com o tempo de permanência no sono REM (*rapid eye movement*) em atletas de elite<sup>9</sup>. Essas correlações sustentam a hipótese de que a excreção urinária basal de catecolaminas pode refletir mecanismos centrais e sua redução pode indicar fadiga central<sup>9</sup>.

A diminuição da atividade intrínseca simpática parece depender de um mecanismo de *feedback*

negativo que aumenta a concentração plasmática de catecolaminas livres durante sessões de exercícios intensos e prolongados (Figura 19.2). Um desequilíbrio entre os aminoácidos plasmáticos e no metabolismo dos neurotransmissores pode também estar envolvido no processo<sup>9</sup>.

## QUADRO 19.1

### Principais sinais e sintomas do *overtraining*.

#### **Alterações em funções fisiológicas e adaptações ao desempenho**

- Diminuição da performance
- Diminuição da força muscular
- Dores musculares
- Redução na tolerância a cargas
- Recuperação prolongada
- Fadiga crônica
- Dor de cabeça
- Distúrbio no sono
- Distúrbios gastrintestinais
- Alterações sexuais
- Alteração na pressão arterial e frequência cardíaca

#### **Sintomas psicológicos**

- Depressão
- Apatia geral
- Dificuldade na concentração
- Instabilidade emocional
- Medo de competir
- Perda de apetite
- Excitação e cansaço
- Comportamento flegmático e inibido

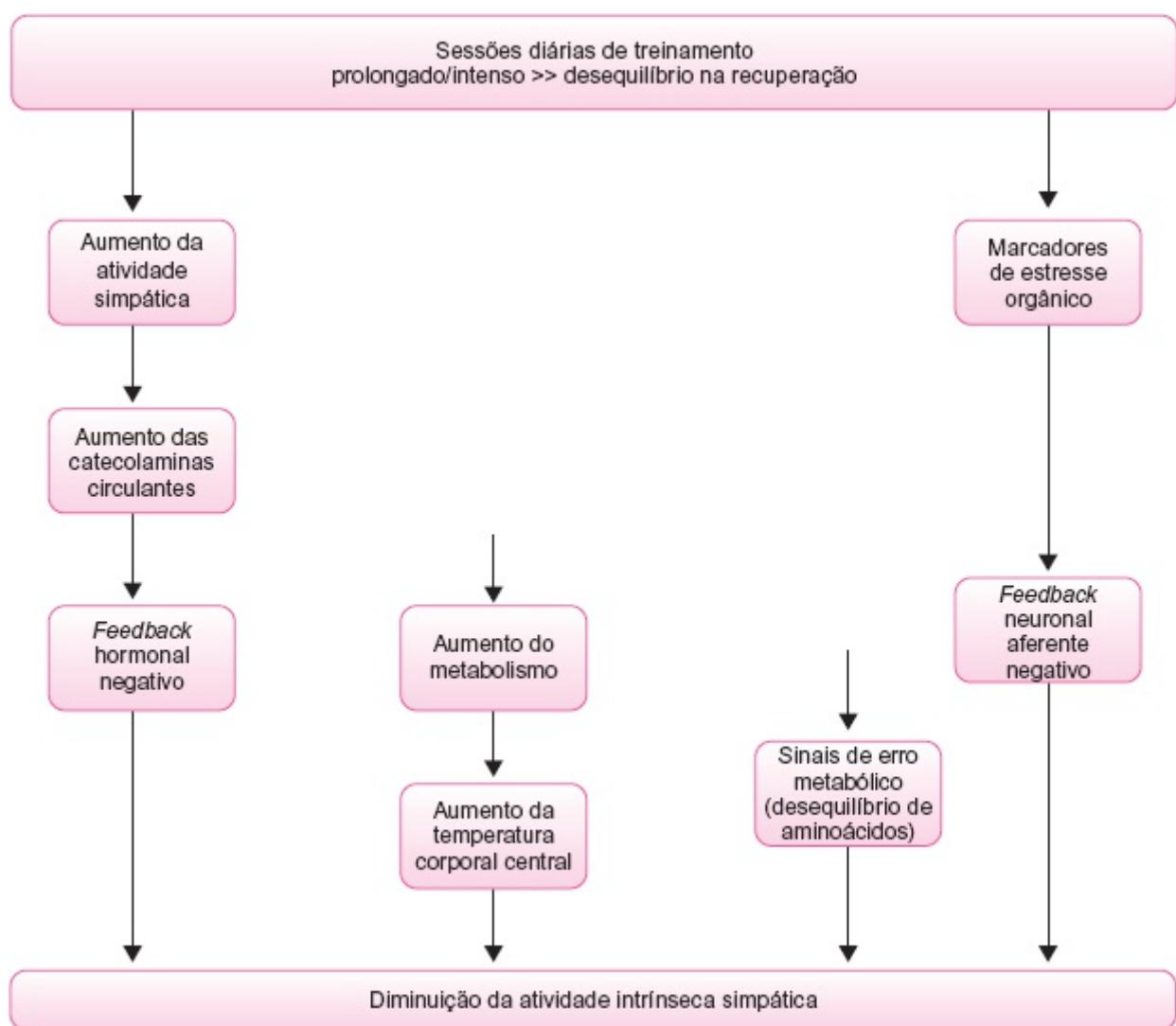
#### **Disfunções imunológicas**

- Aumento da suscetibilidade e da gravidade de infecções bacterianas
- Recidivas de infecções virais
- Diminuição da atividade dos neutrófilos
- Diminuição da contagem total de linfócitos
- Diminuição da síntese e secreção de imunoglobulinas

#### **Alterações bioquímicas**

- Diminuição de hemoglobina, ferro sérico e ferritina
- Equilíbrio nitrogenado negativo
- Aumento da concentração de ureia
- Aumento da concentração de ácido úrico
- Diminuição da concentração de glutamina
- Depleção de minerais (zinco, cobalto, alumínio, manganês, selênio, cobre etc.)
- Diminuição da concentração de testosterona livre
- Diminuição da relação testosterona livre/cortisol em mais de 30%

Modificado de Fry et al.<sup>14</sup>.



**Figura 19.2** Mecanismo hipotético da diminuição na atividade simpática com o *overtraining*. Adaptada de Lehmann et al.<sup>9</sup>.

O aumento da concentração plasmática de norepinefrina em atletas com *overtraining* pode indicar perda da sensibilidade das células às catecolaminas, ou seja, perda adaptativa ao treinamento, pela redução da densidade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos (por uma regulação



negativa destes). Esse efeito é encontrado em sessões de treinamento prolongadas e monótonas e pode ser interpretado como um parâmetro de fadiga periférica<sup>9</sup>. A diminuição na densidade desses receptores pode ser vista como mecanismo de proteção metabólica e cardíaca (como a diminuição da frequência cardíaca, glicemia, ácido láctico e ácidos graxos não esterificados encontrados em atletas com *overtraining*). Esses efeitos são observados após períodos prolongados de treinamento diário de mais de 2 a 3 h<sup>9</sup>.

Lehmann *et al.*<sup>16</sup> acrescentam que o mecanismo protetor das células-alvo contra a sobrecarga fornecida durante a síndrome do *overtraining* surge também pela diminuição da excitabilidade neuromuscular, diminuição da sensibilidade adrenal ao ACTH, leve aumento da liberação de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) (para inibir o processo catabólico) e diminuição da atividade simpática intrínseca pela excreção urinária de catecolaminas.

## ■ Hipótese da depleção de glicogênio

Exercícios de intensidade moderada e alta utilizam carboidrato como fonte principal de energia. Dias consecutivos de treinos prolongados resultam em menores concentrações de glicogênio muscular quando o consumo de carboidrato permanece constante, além de ocorrer retardo da ressíntese de glicogênio, redução da concentração plasmática de aminoácidos de cadeia ramificada (por estarem sendo oxidados) e consequente diminuição no desempenho<sup>18</sup>. O consumo adequado, principalmente de calorias e carboidratos, também pode ser prejudicado pelo aumento expressivo do volume de treino.

Essa hipótese foi averiguada para responder à questão: o consumo suficiente de carboidrato para manter os estoques de glicogênio muscular pode evitar o aparecimento do *overreaching* e/ou do *overtraining*? Como conclusão, foi visto que mesmo que baixas concentrações de glicogênio muscular estejam relacionadas à fadiga induzida pelo exercício, outros aspectos ou combinação de fatores são necessários para se evitar o *overtraining* quando se possui estoque adequado de glicogênio muscular<sup>15,18</sup>. Essa teoria para justificar o desenvolvimento do *overtraining* não foi fundamentada.

Petibois *et al.*<sup>19</sup> justificam a depleção de glicogênio muscular encontrada em indivíduos com *overtraining*, sem evidências de ressíntese pós-treino incompleta, por meio da possível utilização das cadeias de sacarídios das glicoproteínas circulantes (ApoC<sub>3</sub>, glicoproteína  $\alpha$ -1, imunoglobulina G<sub>3</sub> (IgG<sub>3</sub>) como fonte de glicose. Esse desvio na função das glicoproteínas ocorreria na tentativa de impedir uma depleção crônica dos estoques de glicogênio durante exercícios prolongados de alta intensidade. Esse desvio da utilização das cadeias de sacarídios poderia então induzir outros tipos de estresse metabólico pela redução da função biológica das glicoproteínas, como menor resposta de fase aguda à inflamação tecidual (glicoproteína  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2-macroglobulina participam da resposta aguda).

## ■ Hipótese dos aminoácidos de cadeia ramificada

Exercícios intensos e prolongados causam a depleção da concentração de glicogênio hepático e muscular e de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Essa depleção favorece a oxidação pelo tecido muscular dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR): leucina, valina e isoleucina. Ao mesmo tempo, ocorre o aumento da concentração plasmática de ácidos graxos não esterificados que competem com o aminoácido triptofano para se ligarem à albumina. Devido ao



fato de os ACR e os aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina e triptofano) ultrapassarem a barreira hematencefálica através de um mesmo transportador, a diminuição da concentração plasmática de ACR e o concomitante aumento da concentração plasmática de triptofano livre favorecem a entrada deste aminoácido no cérebro<sup>10</sup>.

No cérebro, o triptofano é convertido no neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT), também denominado serotonina, que em áreas cerebrais específicas induz o sono, inibe reflexos polissinápticos em neurônios motores e inibe a liberação de hormônios no hipotálamo. Todos estes aspectos são encontrados em indivíduos com *overtraining*. Esse fato levou à especulação sobre o aumento da relação de triptofano livre/ACR e a indução ao *overtraining*<sup>10</sup>.

Estudos em humanos são contraditórios principalmente pelo fato da metodologia utilizada nos diferentes estudos não ser padronizada, o que dificulta possíveis conclusões<sup>10</sup>.

Smith<sup>15</sup> relata que muitos dos estudos realizados com ACR e triptofano em humanos se referem aos efeitos agudos do exercício intenso e não ao *overtraining* e ainda diz que a concentração sérica de triptofano ligado à albumina também influencia sua entrada no cérebro. Durante a inflamação sistêmica, o triptofano torna-se menos disponível por ser utilizado por leucócitos e para síntese de proteínas inflamatórias pelo fígado (proteínas envolvidas na resposta de fase aguda, como a proteína C reativa), maior degradação desse aminoácido pela enzima indoleamina 2,3-dioxigenase e pela diminuição da síntese de albumina (que responde negativamente à produção de proteínas da fase aguda), interferindo assim na sua entrada no cérebro<sup>15</sup>.

Contudo, essa hipótese não justifica todos os sintomas e características encontradas no *overtraining*.

## ■ Hipótese da glutamina

Glutamina é o aminoácido mais abundante no organismo humano, tanto no plasma quanto no *pool* de aminoácidos no músculo<sup>20</sup>. A glutamina é sintetizada a partir do grupo amino de ACR e precursores de cadeia de carbono como aminoácidos, glicogênio e glicose<sup>21</sup>. Esse aminoácido possui um papel importante na proliferação de linfócitos e na função dos macrófagos<sup>15</sup> entre vários outros, como transferência de nitrogênio entre órgãos, destoxificação da amônia, manutenção do equilíbrio acidobásico durante acidose, é precursor da síntese de nucleotídeos, combustível para enterócitos e, também, possível regulador da síntese e degradação proteica<sup>20</sup>.

Durante o período de recuperação após uma sessão de exercício intenso e prolongado, a diminuição da concentração plasmática de glutamina está relacionada principalmente ao aumento da captação desse aminoácido por outros tecidos (fígado, rins, leucócitos), que supera a taxa de liberação de glutamina a partir do músculo esquelético; alternativamente, pela diminuição da síntese e/ou alteração no transporte cinético desse aminoácido, que resulta em diminuição do efluxo de glutamina pelo músculo<sup>22</sup>.

Essa redução da concentração plasmática de glutamina seria responsável pelo aumento observado nas infecções em indivíduos com *overtraining*, uma vez que esse aminoácido é o principal combustível das células do sistema imunológico<sup>15</sup>.

Essa hipótese não fundamenta outras alterações encontradas no *overtraining*, mas a redução da concentração plasmática de glutamina é um indicativo de alterações críticas no metabolismo e pode ser utilizada como marcador do estado de *overtraining*<sup>15</sup>.

Outra aparente vantagem desse aminoácido é seu efeito na manutenção da integridade da

barreira intestinal que, se alterada, aumenta a possibilidade de translocação bacteriana e viral e o risco de infecção ou episódios diarreicos pela alteração da capacidade absorptiva da mucosa intestinal<sup>20</sup>.

## ■ Hipótese da monotonia no treinamento

Essa hipótese assume que a monotonia psicológica pode influenciar o desempenho fisiológico. A perda do interesse pelo treino, aliada aos demais fatores estressantes externos, pode contribuir para a diminuição do desempenho. Outra possível interpretação dessa teoria é que o mesmo tipo de treino de alta intensidade e realizado de forma frequente pode sobrecarregar músculos, ossos, ligamentos e articulações e, desta maneira, favorecer o surgimento de lesões<sup>15</sup>.

## ■ Hipótese das citocinas

A hipótese das citocinas propõe que os traumas muscular esquelético ou de ligamentos e articulações são os iniciadores e perpetuadores do *overtraining*<sup>15,23</sup>. Essa hipótese tenta explicar as demais hipóteses por meio do processo inflamatório induzido pelo trauma físico.

A recuperação muscular iniciada pelo trauma físico desequilibra a homeostase do organismo. O sistema endócrino modula esse processo adaptativo<sup>6</sup>. O hipotálamo integra todo tipo de estresse externo e interno ao organismo e dispara respostas que irão prepará-lo para cada situação, no intuito de manter a integridade do organismo. Sua resposta é mediada pelo sistema endócrino, pelo sistema nervoso autônomo e por aspectos comportamentais<sup>6</sup>.

A lesão muscular engloba fatores de estresse mecânico e metabólico que, juntos, iniciam eventos inflamatórios e imunológicos sequenciais para seu reparo. Esse processo de reparação tecidual envolve mediadores, como cálcio, lisossomos, proteínas citoesqueléticas e miofibrilares, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e citocinas<sup>24</sup>.

Todo exercício induz a microtraumas no músculo, tecido conectivo e/ou ossos e articulações, denominados microtraumas adaptativos (MTA), por resultarem em uma resposta inflamatória que pode favorecer o processo de recuperação. Esse microtrauma pode ser induzido por vários mecanismos, como fase excêntrica do movimento, isquemia/reperfusão sanguínea e ação repetitiva de articulações<sup>15</sup>.

O exercício físico que eleva o consumo mitocondrial de oxigênio no tecido muscular solicitado resulta em maior formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), como o peróxido de hidrogênio. Estima-se que, para cada 25 moléculas de oxigênio, um radical livre (RL) é produzido. O consumo de oxigênio durante o exercício pode aumentar de 10 a 15 vezes e a captação de oxigênio no tecido muscular ativo, em até 100 vezes<sup>25</sup>.

Os radicais livres são produzidos naturalmente em nosso organismo por meio de processos metabólicos oxidativos e são de extrema utilidade nas situações em que há necessidade de ativação do sistema imunológico, na desintoxicação de xenobióticos e na produção do fator relaxante derivado do endotélio, o óxido nítrico (NO, *nitric oxide*)<sup>26</sup>. Os RL são átomos, íons ou moléculas que contêm oxigênio com um elétron não pareado em sua órbita externa<sup>27</sup>. Caracterizam-se por serem instáveis e tendem a reagir com macromoléculas próximas, como lipídios e proteínas<sup>28</sup>. Essas reações desnaturam as macromoléculas pela peroxidação. De acordo com Tiidus<sup>28</sup>, estudos recentes têm evidenciado a formação de superóxido, assim como de peróxido de hidrogênio e radical hidroxila durante a contração muscular. Estudos associam essas

espécies reativas de oxigênio ao processo de fadiga muscular, uma vez que podem ocasionar a interrupção da função do retículo sarcoplasmático e da homeostase do cálcio.

O músculo possui várias linhas de defesa antioxidante, como as enzimáticas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) e as não enzimáticas (bilirrubina, ceruloplasmina, hormônios sexuais, coenzima Q, melatonina, ácido úrico, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, flavonoides<sup>26</sup>, entre outros)<sup>28</sup>. O treinamento físico associado ao período de regeneração adequado aumenta a capacidade do tecido muscular de produzir enzimas antioxidantes e, com isto, sua resistência ao dano muscular<sup>26,28</sup>. Quando a formação de radicais livres excede a capacidade dos antioxidantes teciduais em removê-los, gera-se o dano muscular<sup>28</sup>. Cabe ressaltar que o exercício físico intenso pode ativar três principais vias de formação de espécies reativas de oxigênio: produção mitocondrial, produção citoplasmática e produção favorecida pelos íons ferro e cobre<sup>27</sup>.

O exercício excêntrico pode gerar lesão muscular pelo estresse mecânico, apesar do consumo de oxigênio na fase excêntrica do exercício ser menor que no exercício concêntrico<sup>28</sup>. A hipoxia transitória no tecido muscular com o exercício com pesos ou anaeróbico de alta intensidade pode levar ao aumento dos íons hidrogênio e liberação de metais como ferro e cobre dos seus transportadores. A hipertermia ocasionada pelo exercício também tem sido associada à formação de RL<sup>25</sup>. A lesão muscular induzida pelo exercício físico é um dos fatores que promovem a infiltração de neutrófilos e macrófagos no músculo, subsequente inflamação e processo de reparo celular pós-exercício<sup>28</sup>.

A fonte inicial de geração de RL durante a resposta inflamatória pós-exercício é o neutrófilo<sup>25,28</sup>. Espécies reativas de oxigênio produzidas durante o exercício também contribuem para a infiltração dessas células no músculo por promoverem maior permeabilidade vascular e ativarem substâncias que os atraem, denominadas mediadores quimiotáticos. Após o exercício, a concentração de neutrófilos pode aumentar várias vezes e pode ser mensurada pela atividade da mieloperoxidase (marcador direto da presença de neutrófilos). A fagocitose iniciada pelos neutrófilos por meio de sua desgranulação e da ativação do sistema fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oxidase remove os fragmentos de miofibrilas, membrana fosfolipídica e proteínas estruturais e funcionais formados pelo dano muscular. Logo depois, inicia-se a infiltração de macrófagos responsáveis pela regeneração tissular. Se a produção de ERO não for bem regulada, estas substâncias podem, teoricamente, ser propagadoras da lesão muscular e da resposta inflamatória<sup>28</sup>. Cabe destacar que muitos dos sinais e sintomas fisiológicos, comportamentais e psicológicos associados ao *overtraining* podem emergir da presença de uma lesão.

Após a lesão tecidual ou infecção, inicia-se uma complexa série de respostas celulares e humorais que visam limitar o dano, isolar e destruir o invasor e ativar o processo de reparação. Esse processo é denominado inflamação. Sua fase inicial é a acumulação de neutrófilos (ativos por até 24 h)<sup>15,29</sup> e posterior acúmulo de células mononucleares. Quando aguda, possui a característica de se autolimitar<sup>29</sup>.

Com esse foco, o trauma musculoesquelético induz a liberação de fatores locais inflamatórios denominados citocinas. Citocinas são moléculas consideradas “de comunicação”. São importantes para transmitir informações de uma célula para outra e, quando em altas concentrações no sangue, geram respostas sistêmicas<sup>23</sup>. São classificadas em pró-inflamatórias (interleucina-1- $\beta$  [IL-1- $\beta$ ], IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*]) ou com

características menos inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, IL-6, antagonista do receptor de IL-1 [IL-1ra]). A IL-6 tem sido classificada tanto como pró-inflamatória quanto como anti-inflamatória. Ao contrário da IL-1 e do TNF- $\alpha$ , a IL-6 não estimula a regulação positiva de mediadores inflamatórios como NO ou metaloproteinases<sup>30</sup>.

O MTA estimula uma resposta inflamatória aguda que com treinamento de volume e intensidade elevados e descanso limitado pode desenvolver uma resposta inflamatória crônica pela exacerbação da lesão inicial. As citocinas liberadas ativam então monócitos circulantes que amplificam essa resposta pela produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, o que resulta em uma inflamação sistêmica<sup>15</sup>.

Entre as citocinas pró-inflamatórias secretadas no início da cascata inflamatória estão a IL-1- $\beta$  e o TNF- $\alpha$ <sup>8</sup>, que são secretados localmente e têm diversas funções. Uma de suas funções é ativar células endoteliais dos vasos sanguíneos, as quais produzem diversas outras citocinas. De forma sistêmica, atuam no fígado para regulação da síntese das proteínas da fase aguda e podem atuar no hipotálamo e iniciar o controle da temperatura corporal (febre). A IL-6, produzida em vários tipos de células e tecidos, geralmente é sintetizada após a síntese inicial de IL-1- $\beta$  e TNF- $\alpha$ <sup>8</sup>. Essa citocina é a que apresenta maior produção em resposta ao exercício físico<sup>30</sup>, ao mesmo tempo que parece ter efeito na limitação da resposta inflamatória. A magnitude do seu aumento é proporcional ao grau de lesão tecidual e diminuição progressiva da concentração muscular de glicogênio<sup>31</sup>. A IL-6 está envolvida em aspectos anti-inflamatórios/imunológicos, que incluem: síntese de glicocorticoides e de certas proteínas da fase aguda, que atuam como potentes antiproteases, inibição da expressão de IL-1- $\beta$  e TNF- $\alpha$ , estímulo da expressão de IL-1ra nos macrófagos e receptores solúveis de TNF- $\alpha$ <sup>15,30</sup>. A elevação da concentração de IL-6 dentro do sistema nervoso central pode ocasionar alterações de comportamento durante estresse fisiológico e psicológico<sup>32</sup>.

Smith<sup>15</sup>, em sua revisão sobre a hipótese das citocinas como iniciadores do *overtraining*, relata que embora não se tenha total conhecimento sobre os causadores das mudanças psicocomportamentais, vários pesquisadores têm relacionado o aumento da captação de triptofano pelo cérebro a maiores concentrações plasmáticas de serotonina. Explicam de forma mais global a redução no triptofano circulante como parte do processo de *overtraining*. Esse modelo é baseado na interligação entre os sistemas psicológico, neuronal e imunológico e seu foco está em duas vias de saída do sistema nervoso central, ambas ativadas pelo hipotálamo: uma é o sistema nervoso autônomo, mais especificamente o sistema nervoso simpático, que resulta na elevação da concentração sérica de catecolaminas; a outra é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que determina a liberação de cortisol pelas glândulas do córtex adrenal.

A ativação do sistema nervoso central ocorre pela produção das citocinas, principalmente IL-1- $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , que determinam vários tipos de comportamentos, tais como redução de apetite, perda de peso, redução da sede e da libido, depressão, perda de interesse, medo e distúrbios do sono. Todos esses fatores, provavelmente, representam uma forma de adaptação à infecção e ao trauma e contribuem para a recuperação do organismo de tais agressões<sup>15,23</sup>.

As vias de acesso das citocinas no sistema nervoso central são variadas. Podem entrar através de transportadores para ultrapassar a barreira hematoencefálica ou atuar em órgãos circunventriculares. A IL-1- $\beta$  e o TNF- $\alpha$  ultrapassam a barreira cefálica, o que facilita o acesso subsequente de moléculas de tamanho moderado como a IL-6<sup>8</sup>. Podem ainda informar de forma indireta por meio da ativação de neurônios aferentes do nervo vago<sup>8,15</sup>. A ligação de IL-1 e IL-6

aos receptores do hipotálamo resultam na ativação do eixo HHA e sistema nervoso simpático e consequente liberação de cortisol e catecolaminas, respectivamente<sup>15,23</sup>. A IL-6 também é produzida dentro do sistema nervoso central no hipocampo e no hipotálamo<sup>32</sup>.

A revisão realizada por Angeli *et al.*<sup>8</sup> relata que o exercício físico agudo acima de 60% do consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  máx) é um fator de estresse que rapidamente ativa o eixo HHA e que o estresse induzido pelo exercício acumulado pode exceder a capacidade de adaptação neuroendócrina e causar distúrbios físicos e psicológicos, mesmo na ausência de condições clinicamente identificadas.

A diminuição da concentração plasmática de glutamina, assim como a diminuição da albumina, pode ser explicada pelo estado catabólico encontrado na inflamação sistêmica e desvio da produção de proteínas no fígado para o controle da inflamação<sup>23</sup>. As maiores concentrações séricas de cortisol e catecolaminas favorecem a gliconeogênese. A glutamina e a alanina são os dois precursores mais importantes para essa via metabólica. A glutamina também é o principal precursor das proteínas de fase aguda produzidas pelo fígado induzidas pelo processo inflamatório, como a proteína C reativa e a haptoglobina<sup>15</sup>.

A redução nos depósitos de glicogênio muscular encontrada em indivíduos com *overtraining* pode ser explicada também pela hipótese das citocinas. As citocinas podem atuar diretamente nos centros da fome no hipotálamo e suprimir o consumo alimentar, além de algumas interleucinas estimularem no hipotálamo a liberação do fator de liberação de corticotrofina (CRF, *corticotropin-releasing factor*), o qual suprime o apetite. Dados experimentais refletem um efeito sinérgico da IL-1- $\beta$  e do TNF- $\alpha$  em induzir efeitos anorexígenos, alteração no comportamento sexual, peso corporal, consumo alimentar e aumento na concentração sérica de ACTH<sup>8</sup>.

Estudos realizados em ratos sugerem que o transportador de glicose 4 (GLUT4, *glucose transporter 4*) muscular possui meia-vida curta e sua expressão gênica pode ser alterada rapidamente. Entre os possíveis fatores responsáveis pelo processo de transcrição da proteína GLUT4 está a diminuição na concentração muscular de ligações ricas em fosfato no exercício, possivelmente pela ativação da proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*), que controla a fosforilação celular e promove a ativação da transcrição do fator nuclear de respiração 1 (NRF-1, *nuclear respiratory factor 1*), o qual regula a síntese mitocondrial de enzimas envolvidas no processo respiratório. Outro regulador da expressão gênica de GLUT4 é o cálcio liberado durante a contração muscular, devido à ativação do fator ativador de miócitos 2 (MEF-2, *myocyte enhancer factor 2*) pela calcineurina (fosfatase ativada pelo cálcio)<sup>33</sup>. Contrariamente ao exposto, a contração excêntrica demonstra diminuir a concentração de GLUT4 muscular, em razão de a dor e a lesão muscular decorrentes do exercício físico induzirem a modificação da sua expressão gênica<sup>33</sup>. Alguns pesquisadores sugerem que a resistência à insulina associada ao dano muscular provavelmente é mediada pelo TNF- $\alpha$ <sup>15,34</sup>. Bruce e Dyck<sup>34</sup> relatam que o TNF- $\alpha$  favorece a esterificação de ácidos graxos em diacilglicerol, que é um potente ativador de isômeros de proteína cinase C, que interferem na via de transdução de sinais estimulada pela insulina.

A atividade física prolongada e intensa leva ao aumento do cortisol sérico e à diminuição da testosterona livre. As citocinas também podem alterar as concentrações plasmáticas de certos hormônios, por meio da inibição da liberação de hormônios do hipotálamo<sup>23</sup>. As citocinas IL-1 e IL-6 interagem com receptores específicos no hipotálamo, com consequente liberação do CRH. Este estimula a liberação do hormônio liberador de ACTH, com subsequente produção de cortisol

no córtex adrenal. A IL-6 pode controlar a liberação de hormônios esteroides pela ação direta nas células adrenais e regulação da síntese de mineralocorticoides, glicocorticoides e androgênios. Essa citocina pode inibir a liberação do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) e favorecer a redução da concentração sérica de testosterona encontrada em atletas com *overtraining*<sup>15</sup>.

A prática de exercícios moderados melhora a função imunológica, mas isto não ocorre com exercícios intensos e prolongados. Estes últimos podem suprimir a resposta imunológica, pela produção de substâncias anti-inflamatórias, que contrabalançam a resposta pró-inflamatória a longo prazo. Além disso, o estímulo inflamatório crônico pode gerar uma resposta posterior de imunossupressão decorrente da produção contínua de fatores anti-inflamatórios para conter a inflamação<sup>15</sup>. Apesar dos atletas com *overtraining* não poderem ser definidos como imunodeficientes, existem evidências de que muitas funções imunológicas estão comprometidas. Isso inclui diminuição da atividade fagocitária de neutrófilos, na produção e secreção de imunoglobulinas e na diferenciação e atividade citotóxica das células *natural killer* (NK)<sup>8</sup>.

## ► Efeitos do exercício físico sobre o sistema imunológico

Há anos os estudos têm demonstrado que o exercício físico induz consideráveis mudanças fisiológicas no sistema imunológico. Vários agentes agressores físicos (cirurgia, trauma, queimadura e sepse) provocam respostas hormonais e imunológicas similares àquelas induzidas pelo exercício<sup>30</sup>.

O exercício físico agudo e crônico gera diferentes alterações imunológicas. A maior parte dos estudos sobre sistema imunológico e exercício é referente ao seu efeito agudo e pouco se conhece sobre o efeito do condicionamento físico ou treinamento na função imunológica<sup>30</sup>.

Muitas alterações na função das células do sistema imunológico têm sido notadas. Entre essas, podemos citar: supressão da função neutrofílica, supressão da quantidade e proliferação de linfócitos, supressão da quantidade e atividade das células NK, modificação na funcionalidade de células polimorfonucleares e diminuição de imunoglobulinas sérica, nasal e salivar<sup>29</sup>. Outras mudanças em fatores relacionados à imunossupressão, como hormônios relacionados a estresse e citocinas, também são relatados, apesar de nem todos os autores concordarem que estas alterações são detectáveis no *overtraining* e/ou representem relevantes alterações associadas à imunossupressão<sup>29</sup>.

O exercício induz mudanças na contagem de leucócitos circulantes que diretamente refletem as mudanças induzidas pelo exercício nas concentrações sanguíneas de epinefrina e cortisol. O exercício de intensidade moderada (40 a 60% do VO<sub>2</sub> máx) provoca aproximadamente 50% de aumento da contagem de leucócitos no sangue. Estudos demonstram que intensidades de exercício mais elevadas (60 a 100% do VO<sub>2</sub> máx) estão associadas a uma perturbação bifásica sobre a contagem de leucócitos, ou seja, imediatamente após o exercício, a contagem total de leucócitos aumenta 50 a 100%, representada eventualmente por linfócitos e neutrófilos, associada a um pequeno aumento do número de monócitos. Dentro de 30 min do período de recuperação, entretanto, o número de linfócitos diminui para 30 a 50% abaixo dos valores pré-exercício, permanecendo baixo de 3 a 6 h pós-exercício. Por outro lado, a contagem de neutrófilos está aumentada durante e imediatamente após o exercício, provavelmente como consequência da desmarginação mediada pelas catecolaminas e alterações hemodinâmicas. Uma segunda



neutrofilia tardia ocorre diversas horas após o exercício como um resultado da mobilização, a partir da medula óssea em resposta à concentração elevada de cortisol ou sinais humorais. Eosinófilos apresentam diminuição da sua contagem no sangue, enquanto a contagem de basófilos é praticamente inalterada<sup>35</sup>.

Muitos pesquisadores propõem um modelo explicativo para a imunossupressão que ocorre entre 3 e 72 h após o exercício intenso, denominado “janela aberta” (*open window*). Esse período de vulnerabilidade pode ser resultado do dano tissular ocorrido durante o exercício<sup>29</sup>.

Smith<sup>29</sup>, em sua revisão sobre citocinas e imunossupressão, propõe que o trauma muscular gera citocinas que estimulam as células  $T_H0$  (imaturas) a se diferenciarem em linfócitos  $T_H2$ , que estão relacionados à imunidade humoral. Esse aumento dos linfócitos  $T_H2$  suprime a diferenciação e a atividade dos linfócitos  $T_H1$ , associados à resposta imune celular, o que aumenta o risco de infecções. O melhor método para se identificar a estimulação de  $T_H1$  ou  $T_H2$  seria conforme o tipo de citocinas produzidas. IL-12 e interferona-gama (IFN- $\gamma$ ) estão relacionados aos linfócitos  $T_H1$ , enquanto IL-4 e IL-10 estão envolvidas com os linfócitos  $T_H2$ . Esse perfil de produção de citocinas estimulatórias de linfócitos  $T_H2$ , em especial a IL-10, tem sido observado após exercícios intensos. O aumento da concentração sanguínea de catecolaminas e de glicocorticoides (hormônios relacionados ao estresse), assim como de prostaglandinas-2 também favorece a diferenciação das células  $T_H0$  em  $T_H2$  e, conseqüentemente, favorece a imunossupressão encontrada após exercícios físicos intensos. Essa estimulação diferenciada entre as respostas humoral e celular pode explicar a maior suscetibilidade às infecções encontrada nessa condição.

A atividade das células NK geralmente aumenta quando medida logo após ou durante exercícios moderados e intensos de curta duração. A intensidade é a responsável pelo aumento do número de células NK. Tanto seu número como sua atividade encontram-se diminuídos após exercícios intensos com pelo menos 1 h de duração<sup>30</sup>.

Neutrófilos representam 50 a 60% do *pool* de leucócitos circulantes. Essas células são partes do sistema imunológico inato e estão envolvidas em várias condições inflamatórias. Sua resposta à infecção inclui aderência, quimiotaxia, fagocitose, oxidação, desgranulação e ação antimicrobiana. Exercício físico intenso pode reduzir essas funções, com exceção da quimiotaxia e da desgranulação, que não são afetadas<sup>30</sup>.

A presença de receptores hormonais e o contato anatômico entre os sistemas linfoide e nervoso preconizam a existência de comunicação entre os sistemas imunológico, nervoso e endócrino. Os receptores  $\beta$  nos linfócitos ativam o sistema adenilato ciclase que gera o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) como segundo mensageiro e a densidade destes receptores parece ser alterada com a ativação e a diferenciação linfocitárias. Epinefrina e, em menor escala, norepinefrina contribuem para o efeito agudo nas subpopulações de linfócitos. O aumento de catecolaminas e do GH medeia os efeitos agudos dos neutrófilos – aumento da contagem destas células por meio da sua mobilização para a corrente sanguínea –, enquanto o cortisol exerce efeito durante pelo menos 2 h e contribui para a manutenção da linfopenia e neutrocitose após exercício físico prolongado<sup>30</sup>.

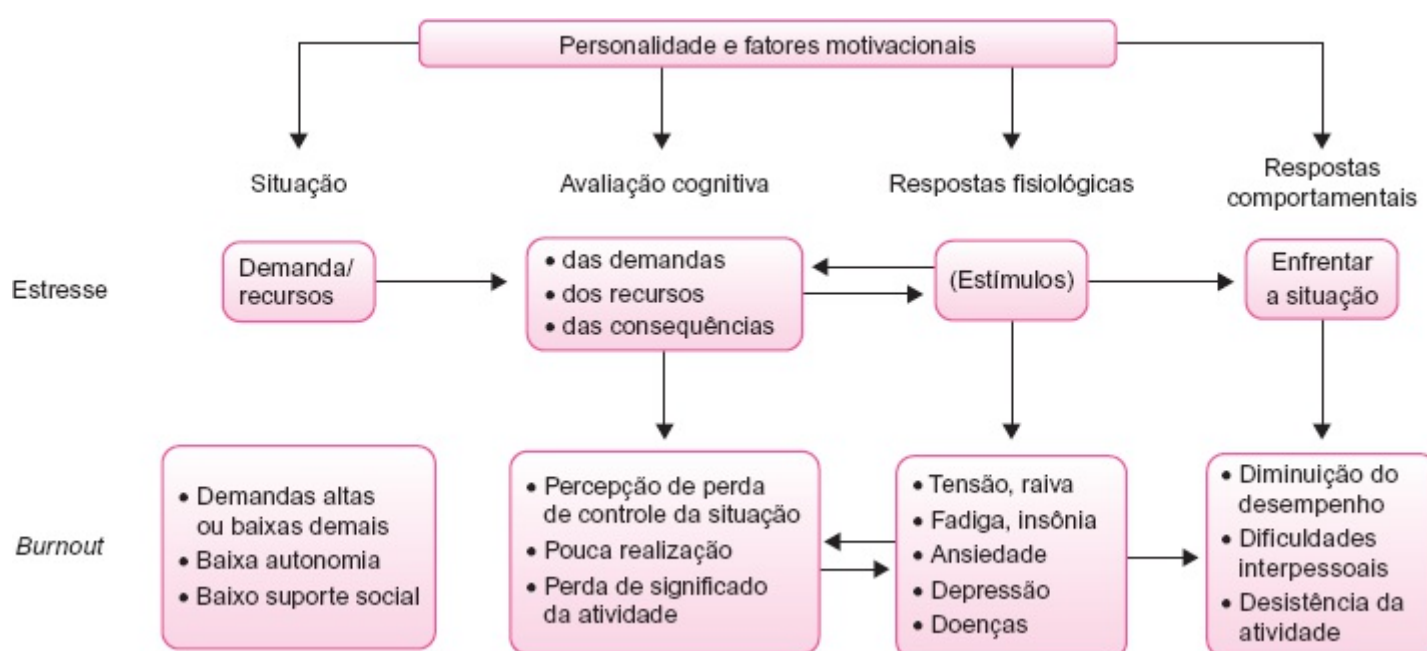
Robson<sup>32</sup> refere que os mesmos fatores de risco para estresse a que o atleta se submete, como excesso de exercício, endotoxemia/infecções, estresse térmico, hipoglicemia, estresse psicológico, estão associados à elevação na concentração plasmática de IL-6 e cada nova exposição ao agressor resulta em uma resposta mais pronunciada. Essa similaridade pode indicar que esse aumento de IL-6 esteja envolvido na gênese do *overtraining*. O autor acrescenta que

existe uma predisposição genética que determina o grau de produção de IL-6 frente ao estressor e predispõe o atleta a ser mais ou menos suscetível a desenvolver o *overtraining*.

## ■ Alterações psicológicas

Tourinho Filho e Rocha<sup>36</sup> realizaram uma revisão sobre *overtraining*, mas com ênfase na presença de agentes estressores crônicos que teriam como consequências: exaustão física e psicológica, dificuldade de sociabilização, redução da autoestima e depressão. Atletas de alto nível convivem com pressões subjetivas referentes ao desempenho esportivo, à vida social, profissional e emocional (expectativa de técnicos e treinadores e da família, estresse competitivo, ambiente social, relação com familiares e amigos, demanda escolar e profissional), além das fisiológicas<sup>1</sup>.

Smith<sup>37</sup> propôs um modelo conceitual sobre a relação entre estresse e *overtraining* (Figura 19.3). Esse modelo cognitivo-afetivo indica como fatores iniciais de estresse a demanda do ambiente e os recursos pessoais. A demanda externa ou do ambiente pode ser entendida como as causas ambientais que geram no indivíduo o sentimento de incerteza do sucesso ou capacidade de ultrapassar o desafio que deve enfrentar (p. ex., um adversário forte em uma competição). A demanda pode ainda ser de origem interna caracterizada pelos objetivos e metas almejados, padrões individuais de rendimento desejados e conflitos internos. Quando as demandas não são conhecidas, surgem sensações como ansiedade, culpa, raiva e autodepreciação. A fase seguinte é a fase de processamento da informação às consequências do processo, como, a conscientização dos esforços necessários para atingir a meta determinada e autocontrole emocional. Nessa fase, o indivíduo sofre influência e é influenciado pelas respostas fisiológicas ao exercício. Nesse momento, a capacidade e a importância de atingir o objetivo deparam-se com as consequências que fazem parte do processo, como: desgaste físico, mental, ansiedade, doenças e treinos. A última fase é a resposta comportamental ao processo. Se a avaliação realizada definir o fato como um desafio e/ou um perigo, o comportamento será o de enfrentar a situação, caso contrário, a síndrome do *overtraining* pode se instalar.



**Figura 19.3** Modelo conceitual que mostra as relações paralelas entre estresse e *burnout*. Adaptada de

## ► Overtraining e exercício de força

A incidência de *overtraining* varia conforme a modalidade esportiva. Esportes individuais (48%) apresentam índices maiores que os coletivos (30%)<sup>38</sup>. Embora muito ainda necessite ser elucidado no mecanismo etiológico do *overtraining*, as alterações encontradas em exercícios aeróbicos (*endurance*) parecem diferir daquelas induzidas por exercícios anaeróbicos (força)<sup>39</sup>.

Muitos sintomas identificados no *overtraining* por exercício de *endurance* como alterações no padrão de sono, frequência cardíaca de repouso, alterações de humor e da atividade simpática não são verificadas em protocolos de treinamento de força<sup>39</sup>.

Estudos referem que ocorrem menores alterações com o exercício de força quando comparadas com exercícios de *endurance*<sup>40</sup>. Niemann *et al.*<sup>40</sup> observaram que o treino de força induziu o aumento da expressão gênica muscular de duas citocinas pró-inflamatórias – IL-1- $\beta$  e TNF- $\alpha$  – e de dois componentes secundários da cascata pró-inflamatória – IL-6 e IL-8. Em maratonistas, encontraram a expressão gênica muscular aumentada apenas para IL-6 e IL-8<sup>41</sup>.

Fry *et al.*<sup>39</sup> avaliaram a concentração plasmática de hormônios no repouso e no pós-exercício de força em um protocolo que consistiu em 10 repetições a 100% da carga máxima para uma repetição (1-RM), com descanso de 2 min entre as séries. Todavia, os autores não observaram alterações nas concentrações plasmáticas de testosterona, testosterona livre, cortisol, GH e concentração de peptídio-F, o que demonstra que o monitoramento desse tipo de exercício por esses parâmetros não teve sucesso.

Kraemer e Ratamess<sup>42</sup> em sua revisão sobre as respostas hormonais e adaptativas ao exercício de força referem que o *overtraining* induzido pela intensidade do treinamento de força pode não alterar significativamente as concentrações plasmáticas hormonais em repouso (testosterona livre e total, cortisol, GH, peptídio F, epinefrina, norepinefrina), enquanto a indução do *overtraining* pelo volume de treino pode alterar as concentrações plasmáticas hormonais (cortisol, hormônio luteinizante, testosterona total e livre) com concomitante diminuição, em ambos os protocolos, no desempenho.

Niemann *et al.*<sup>40</sup> observaram a influência do consumo de carboidrato durante um protocolo de exercício de força com duração de 2 h (10 exercícios, com quatro séries de 10 repetições cada – primeira série com 40% da carga referente 1-RM e demais com 60% da 1-RM, com descanso de 2 a 3 min) sobre a produção de citocinas plasmáticas e em sua expressão gênica muscular. Nesse estudo, não foram observadas alterações decorrentes da suplementação com carboidratos em relação aos parâmetros anteriormente descritos, de modo diferente do observado em corredores de *endurance*, em que o consumo de carboidrato durante uma corrida de 3 h atenuou as concentrações plasmáticas de IL-1 $\alpha$ , IL-6 e IL-10 e a expressão gênica muscular de IL-6 e IL-8<sup>41</sup>.

Fatouros *et al.*<sup>43</sup> investigaram o uso de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) plasmático como marcador de inflamação durante um protocolo de exercícios de força, que consistiu em oito exercícios por 12 semanas, sendo realizado, na primeira e na quarta semanas, menor volume de treino (2 vezes/semana, com 2 séries de 10 a 12 repetições a 70% da 1-RM), enquanto nas demais semanas foram realizados treinos de maior volume (4 vezes/semana, quatro séries de 6 a 10 repetições a 75 a 85% da 1-RM na segunda semana; e seis treinos semanais com seis séries de 1 a 6 repetições a 85 a 100% da 1-RM nas demais semanas). O diagnóstico de

*overtraining* foi realizado por meio da redução no desempenho e ausência de alteração deste quadro mesmo após descanso de 3 semanas. Uma resposta proporcional do volume e da intensidade do exercício em relação à concentração de DNA plasmático foi observada nesse estudo, o que não ocorreu com as concentrações de creatinocinase (CK, *creatine kinase*) e proteína C reativa.

Fry *et al.*<sup>13</sup> observaram diminuição da densidade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e leve aumento da atividade simpática após um protocolo de indução de *overtraining* por meio de treino de força (2 semanas de treinamento diário com 10 repetições com 100% de 1-RM e descanso de 2 min entre elas), o que sugere uma dessensibilização dos receptores.

## ► Adaptações fisiológicas ao treinamento

A adaptação às condições de vida assim como às condições ambientais e a todo tipo de atividade do organismo está sempre direcionada a manter ou restabelecer a homeostase do organismo.

Em um primeiro momento, necessita-se de respostas inespecíficas, como mobilização de reservas energéticas, estruturais e de mecanismos de defesa. Durante o período de recuperação e, principalmente, após a adaptação aguda, a dinâmica utilização das reservas energéticas é usada de forma extensiva para a síntese adaptativa de enzimas e proteínas estruturais, a fim de restabelecer a capacidade funcional celular que esteve ativada. Esse processo resulta em melhora morfológica pelo aumento das miofibrilas e demais estruturas ligadas ao processo de contração muscular e melhora metabólica pelo aumento na quantidade de enzimas relacionadas<sup>44</sup>.

A reação de estresse advinda do treinamento é necessária para a melhora no desempenho. Viru<sup>44</sup> em sua revisão – sobre os efeitos adaptativos ao treinamento – refere que os hormônios secretados durante o processo de estresse e recuperação pós-exercício atuam como amplificadores da síntese adaptativa de proteínas e supridores de energia e substratos necessários de acordo com o tipo de exercício.

Um programa bem elaborado de condicionamento é de fundamental importância para alcançar o desempenho máximo, evitar o *overtraining* e as possíveis lesões durante o período de treinamento. Com esse objetivo, devem-se respeitar alguns princípios do condicionamento: adaptação, especificidade, recuperação, variedade e individualidade<sup>45</sup>.

A adaptação é a resposta normal do organismo ao estresse a ele aplicado. Só ocorre caso o estresse anatômico, biomecânico, fisiológico ou metabólico esteja adequado à tolerância do organismo, podendo ser, deste modo, positiva ou negativa<sup>45</sup>.

A especificidade indica que o processo adaptativo é específico ao tipo de treinamento realizado, tanto metabólica quanto mecanicamente, possibilitando melhora do sistema energético priorizado na atividade física e no grupamento muscular e/ou movimentos requisitados.<sup>45</sup>

O processo adaptativo necessita de tempo de descanso para seu reparo. O descanso pode ser absoluto, quando isento de atividade física de qualquer espécie, ou relativo, pela prática de outro tipo de exercício<sup>45</sup>.

A variedade é importante para prevenir monotonia e perda de interesse no treinamento durante o processo de condicionamento<sup>45</sup>.

Cada atleta possui um nível diferente de habilidade e capacidade de regeneração e adaptação que deve ser considerado ao se avaliar o progresso do atleta. Essa preocupação define a individualidade do programa de condicionamento. Os benefícios máximos do treinamento são

conseguidos com programas de exercícios ajustados às necessidades e capacidades individuais<sup>11</sup>.

Fadiga significa que a intensidade do treinamento que era tolerada está reduzida. Exaustão significa que o tempo de treino em geral tolerado não consegue ser atingido. Nesse contexto, a fadiga pode ser entendida como um mecanismo protetor contra o treinamento excessivo que resultaria em danos irreversíveis. A recuperação incompleta das unidades motoras requer um aumento na estimulação neural e recrutamento de unidades motoras adicionais que resultam em aumento do consumo de oxigênio e culminam em fadiga periférica<sup>3</sup>.

A partir do conhecimento sobre as características anteriormente relatadas, torna-se importante o planejamento adequado e orientado do treinamento físico a ser indicado para cada atleta, visando à prevenção do desenvolvimento da síndrome do *overtraining*.

## ► Marcadores do *overtraining*

Vários critérios precisam ser preenchidos para se estabelecer um parâmetro definitivo para a prevenção do *overtraining*. Precisa ser sensível à carga de treinamento e não ser afetado por outros fatores; deve sofrer alterações antes da ocorrência da diminuição da *performance*, aliado ao fato de que suas alterações devem ser distintas das ocasionadas por cargas agudas de exercício; e, ao mesmo tempo, ser de fácil medição e de preço acessível<sup>7</sup>. Nederhof *et al.*<sup>2</sup> acrescentam outros critérios para que o marcador seja um bom parâmetro, como: deve ser objetivo, não manipulável, não exigir muito do atleta, acessível financeiramente para a maioria dos atletas e ter embasamento teórico.

Durante as últimas décadas, testes em campo e em laboratórios são realizados para aperfeiçoar a carga de treino para cada atleta. Em paralelo, variados testes são propostos para descrever a capacidade atlética individual (determinação do VO<sub>2</sub> máx, tempo de exaustão etc.). Nenhum deles informa sobre a saúde do atleta, nem permite determinar prevenção ou diagnóstico do *overtraining*<sup>19</sup>.

Uma nova metodologia para monitoramento semanal das adaptações metabólicas foi utilizada, em um estudo longitudinal, para acompanhamento da resposta metabólica a uma sessão de treinamento padronizada em 20 remadores de elite. A espectrometria FT-IR (*Fourier-transform infrared*) para analisar o conteúdo sérico sob a forma de espectro de absorbância possibilita a comparação entre o repouso e alterações metabólicas adaptativas à carga de treinamento semanal<sup>46</sup>.

Após 5 a 7 semanas de treinamento, foram observadas alterações na região de espectro dos carboidratos, seguidas pela região de espectro do colesterol (após 8 a 10 semanas), região dos ácidos graxos (10 a 13 semanas), função carboxílica dos lipídios (13 a 15 semanas) e no espectro de absorção de proteínas e de aminoácidos (15 a 18 semanas), sendo todas as alterações cumulativas. Somente após essa última variação, os atletas foram clinicamente diagnosticados como em *overtraining*<sup>19,46</sup>.

Muitos dos parâmetros analisados referem-se a critérios específicos, fato este que impossibilita sua utilização no monitoramento de rotina durante o treinamento<sup>47</sup>. O uso de marcadores bioquímicos específicos para o diagnóstico do *overtraining*, como ureia, eletrólitos, atividade de enzimas musculares, hemoglobina, albumina, globulina, ferro e ferritina, permanece em discussão<sup>3</sup>.

Os exercícios físicos agudos e crônicos parecem sensibilizar o sistema imunológico. Alguns



possíveis marcadores imunológicos são sugeridos como indicadores do *overtraining*, como mostrado no Quadro 19.2<sup>7</sup>. Alterações de humor podem refletir mudanças bioquímicas ou imunológicas subclínicas, que são percebidas pelo cérebro por intermédio de hormônios e de citocinas<sup>7,15</sup>. A IgA é a imunoglobulina produzida em maior quantidade na saliva, nas lágrimas e mucosas. Suas concentrações variam demasiadamente entre os indivíduos, de forma que sua mensuração regular pode ser um bom parâmetro para detecção do *overtraining*, desde que seja feita no mesmo indivíduo e não com valores de referência<sup>7</sup>.

Batimentos cardíacos em repouso e durante o sono e perfis psicológicos são outros parâmetros que podem ser utilizados.

Outro parâmetro recentemente avaliado em jogadores de *rugby* foi a proteína ligadora 3 de fator de crescimento similar à insulina (IGFBP-3, *insulin-like growth factor binding protein 3*), que demonstrou uma forte correlação negativa com o fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*) em atletas diagnosticados com *overtraining* por meio de questionário desenvolvido pela Sociedade Francesa de Medicina Esportiva<sup>48</sup>.

## ■ Marcadores bioquímicos

Mudanças significativas no volume plasmático ocorrem durante e após o exercício físico e implicam em alterações nos solutos nele contidos. Essa variação necessita ser corrigida antes da avaliação dos dados absolutos obtidos para se ter uma interpretação fidedigna do ocorrido. Muitos estudos não referem ter seus valores corrigidos conforme a variação no volume plasmático obtido pela atividade física, o que favorece a ocorrência de interpretações errôneas ou equivocadas<sup>49</sup>.

Hartmann e Mester<sup>47</sup> referem que em muitos atletas de elite, o monitoramento diário do desempenho no treinamento foi substituído pela mensuração e interpretação de parâmetros como ureia e CK séricas. A concentração sérica de enzimas musculares ou de ureia pode estar elevada ou em concentrações normais, não sendo então parâmetros de diagnóstico sensíveis, assim como o diagnóstico de *overtraining* por meio de parâmetros, como eletrólitos, hemoglobina, albumina, globulina, ferro e ferritina<sup>3,50</sup>. Contudo, no estudo de revisão feito por Lehmann *et al.*<sup>3</sup>, os autores observaram que as concentrações de magnésio sérico podem estar reduzidas em atletas com *overtraining* e em atletas bem treinados.

### QUADRO 19.2

#### Possíveis marcadores bioquímicos e imunológicos do *overtraining*.

- Resposta leucocitária a antígenos (proliferação de linfócitos, desgranulação de neutrófilos, atividade citotóxica das células natural killer)
- Imunoglobulina A salivar
- Razão neutrófilos/linfócitos
- Razão linfócitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>
- Expressão das células T CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>
- Cortisol sérico ou razão cortisol/testosterona
- Catecolaminas ou esteroides urinários



- Glutamina plasmática
- Ureia plasmática
- Citocinas plasmáticas
- Resposta do lactato sanguíneo a altos níveis de exercício intenso
- Resposta do cortisol salivar ou plasmático a altos níveis de exercício intenso

Adaptado de Gleeson<sup>7</sup>.

Recente estudo realizado com atletas submetidos ao *overtraining* de protocolo de treino de força demonstrou a eficácia da mensuração plasmática de DNA como marcador por apresentar aumento proporcional ao aumento da intensidade e do volume de treino<sup>43</sup>. Apesar de ter demonstrado ser um bom marcador para o *overtraining*, mais estudos são necessários para analisar e reproduzir os resultados obtidos com a dosagem de DNA plasmático, além de se observar seu efeito em outros protocolos de exercício.

## ■ Ureia sérica

A ureia é o produto final da degradação do nitrogênio ou material proteico (Figura 19.4)<sup>47</sup>. Lehmann *et al.*<sup>3</sup> descreveram a alteração encontrada nesse parâmetro ao monitorá-lo durante o exercício físico, em que um aumento de mais de 100% em sua concentração sérica pode ocorrer, aliado à ocorrência de variações intra e interindivíduos, também diferentes entre homens e mulheres. O importante, segundo os autores, está na determinação dos valores séricos basais para cada atleta e realização de amostras por 3 dias em condições padronizadas. Somente depois da observação de elevação da concentração sérica de ureia por 2 ou 3 dias pode-se concluir que uma intolerância relacionada com o treinamento físico esteja presente.

A limitação desse parâmetro bioquímico é sua responsividade aos consumos proteico e hídrico. Com uma ingestão proteica elevada e ingestão hídrica baixa, sua concentração sérica se eleva. Dessa forma, esse parâmetro não satisfaz os critérios necessários para ser considerado eficaz na prevenção do *overtraining*<sup>7</sup>.

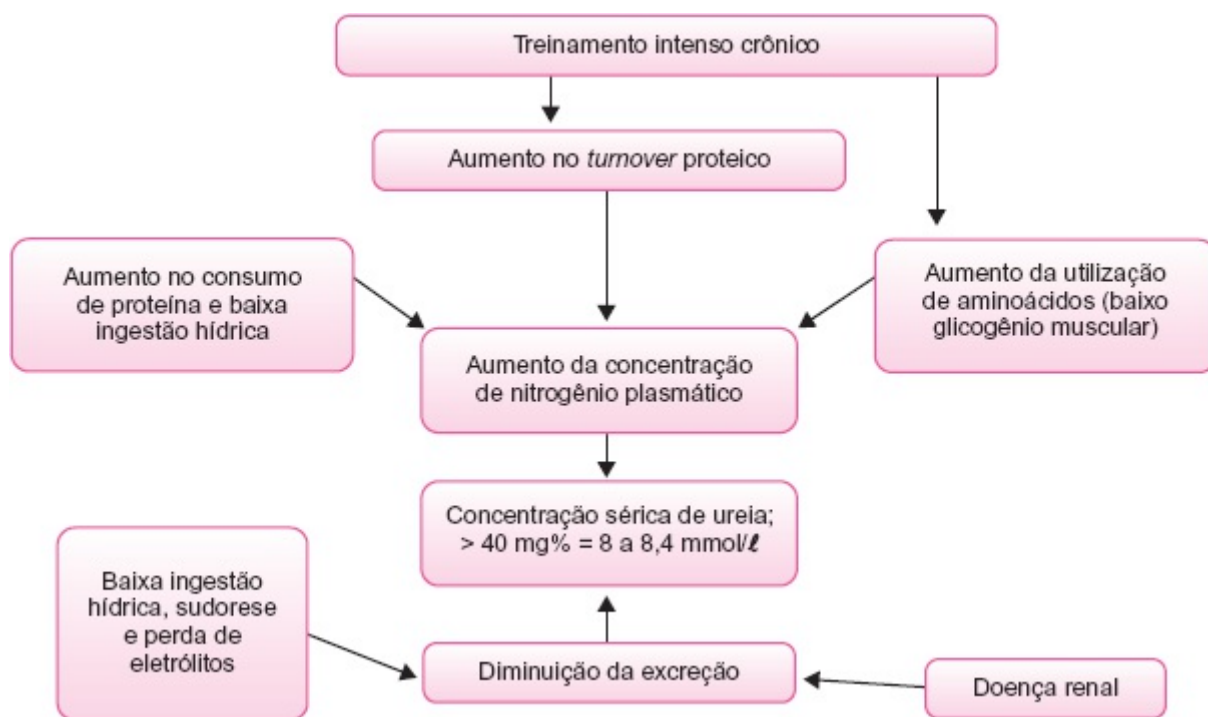
## ■ Creatinocinase

A mensuração da concentração sérica de CK tem sido analisada há anos na medicina esportiva como um parâmetro essencial para a determinação do estresse muscular recente. Poucas informações estão disponíveis a respeito da variação ou concentração dessa enzima no sangue, que ocorre conjuntamente com o estresse associado a esportes competitivos, e as atualmente conhecidas foram obtidas em observações de pequenos grupos<sup>47</sup>.

Hartmann e Mester<sup>47</sup> encontraram menor concentração sérica de CK em mulheres do que em homens em nível atlético comparável. Dentre as explicações, estão as influências hormonais específicas de cada sexo, maior resistência ao dano celular ou simplesmente menor conteúdo enzimático sérico nas mulheres.

O diagnóstico com base na determinação da concentração sérica de CK é sensível e útil para a avaliação do aumento no estresse muscular e da tolerância ao exercício máximo. Hartmann e Mester<sup>47</sup> demonstraram que atletas que possuem valores séricos de CK pós-exercício mais baixos

possuem menor variação desta durante o período de treinamento, enquanto atletas que aumentam sua concentração sérica pós-esforço de forma mais elevada podem apresentar variações consideráveis desses valores sob as mesmas condições. Dessa forma, não é possível estabelecer parâmetros que relacionem carga de treino ao comportamento da CK, o que torna essencial um acompanhamento individual nas variações desse parâmetro.



**Figura 19.4** Fatores que influenciam a concentração sérica de ureia. Adaptada de Hartmann e Mester<sup>47</sup>.

Em estudo realizado por Hooper *et al.*<sup>51</sup> com nadadores, não foi verificada diferença significativa na concentração sérica de CK entre os atletas classificados com ou sem *overtraining*.

## ■ Glutamina plasmática

Diversos são os órgãos que utilizam a glutamina como substrato energético e diferentes situações metabólicas são capazes de alterar a concentração plasmática de glutamina, bem como sua taxa de utilização pelas células<sup>52</sup>.

A concentração plasmática de glutamina diminui após exercício prolongado agudo, mas não após exercícios curtos de alta intensidade<sup>52</sup>. Também pode diminuir após trauma físico, queimaduras, inflamação e infecção. Sua concentração apresenta temporário aumento após o consumo de refeição contendo proteína e diminui até 25% após dias de ingestão baixa de carboidratos<sup>7</sup>.

A utilização da glutamina como marcador necessita de uma padronização na dieta, conhecer o tempo decorrido desde o último exercício realizado e da última refeição, além da exclusão de fatores como infecção e lesão tecidual<sup>7</sup>.

## ■ Hormônios plasmáticos

O cortisol é um dos hormônios catabólicos afetados pelo exercício físico intenso. A razão plasmática de cortisol/testosterona foi preconizada como um potencial marcador de *overtraining* baseado na relação entre catabolismo/anabolismo no organismo. Porém, os estudos falharam em demonstrar essa correlação<sup>7</sup>.

Estudo realizado por Maso *et al.*<sup>53</sup> investigou a relação entre as concentrações de cortisol e testosterona salivar com o escore encontrado em questionário padronizado de sinais clínicos do *overtraining* em jogadores de *rugby*. Esse estudo encontrou relação entre a concentração de testosterona e o escore no questionário, mas não com a concentração de cortisol. Também mostrou uma correlação negativa entre a razão cortisol/testosterona com o questionário.

Com a regulação negativa nos receptores periféricos e/ou a disfunção central na regulação hormonal em nível de hipotálamo-hipófise encontrada durante a instalação da síndrome do *overtraining*, pode-se esperar uma resposta diminuída ao cortisol<sup>16,54</sup>. No estudo realizado por Hamlin *et al.*<sup>55</sup> com cavalos submetidos ao *overtraining*, verificou-se que a concentração plasmática de cortisol no repouso e após exercício no período de *overtraining* foi menor que a encontrada no período pré-*overtraining* (187 mmol/ℓ para 128 mmol/ℓ em repouso e 300 mmol/ℓ para 224 mmol/ℓ pós-exercício).

Segundo estudo realizado por Lehmann *et al.*<sup>17</sup>, a diminuição na excreção noturna de epinefrina em 50% ou mais incita a suspeita de *overtraining* em atletas. A dosagem de catecolaminas é cara, demorada e não é ferramenta prática para acompanhamento dos atletas<sup>51</sup>.

## ■ Perfil de lactato sanguíneo

O exercício físico intenso, que ocasiona dano muscular, inicialmente eleva a concentração sanguínea de lactato. Quando atletas em *overtraining* são submetidos a exercícios submáximos, essa concentração apresenta-se reduzida. Esse fato pode ser explicado pelos menores estoques de glicogênio, diminuição das catecolaminas ou diminuição da responsividade do tecido muscular aos efeitos das catecolaminas elevadas por longo período<sup>7</sup>.

Snyder *et al.*<sup>56</sup> propõem a utilização da razão entre a concentração de lactato sanguíneo e o grau de percepção de esforço (RPE, *ratings of perceived exertion*)<sup>57</sup> para indicar o grau de cansaço ou estado de *overreaching/overtraining* em atletas (Quadro 19.3).

No estudo de revisão feito por Gleeson<sup>7</sup> sobre marcadores do *overtraining*, este autor sugere que o perfil de lactato sanguíneo seja realizado por meio de um teste com exercício físico intenso e padronizado, realizado a cada 2 semanas, com amostra de lactato sanguíneo posterior ao teste para se identificar atletas em risco de *overtraining*, por meio da diminuição desta concentração.

## ■ Marcadores imunológicos

O sistema imunológico é extremamente sensível ao estresse tanto psicológico como fisiológico e mensurações de marcadores da função imune podem sempre ser úteis. Todavia, a avaliação da imunocompetência apresenta custo elevado e muitas vezes se limita a um aspecto dentro de sua complexa rede<sup>7</sup>.

Hooper *et al.*<sup>51</sup> referem que a leucocitose observada com a atividade física está relacionada com a intensidade e a duração do exercício, sem modificações expressivas após um período de 24 h, não sendo este um parâmetro de avaliação da funcionalidade deste sistema. Atletas com *overtraining* em geral apresentam baixas contagens de leucócitos no sangue. O exercício

prolongado provoca uma maior liberação de neutrófilos da medula e sessões repetidas por períodos prolongados podem depletar as reservas de neutrófilos maduros presentes neste tecido<sup>7</sup>.

No período de recuperação de um exercício físico, a contagem de neutrófilos no sangue aumenta e a de linfócitos diminui. Essas características tendem a retornar aos valores normais em 6 a 9 h após o seu término, mas podem permanecer até 24 h quando o exercício é muito intenso e prolongado<sup>7</sup>.

Com um treinamento intenso a razão dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> diminui, mas não foi encontrada diferença entre atletas bem treinados e com *overtraining*. A expressão de outras proteínas na superfície celular dos linfócitos T (em particular a CD45RO<sup>+</sup> nas células T CD4<sup>+</sup>) parece ser mais sensível e possibilita a distinção entre atletas bem treinados daqueles com *overtraining*<sup>7</sup>.

QUADRO 19.3		Escala Borg do grau de percepção do esforço.	
Percepção do esforço		Pontuação	
Muito, muito leve		6	
		7	
		8	
Muito leve		9	
		10	
Quase leve		11	
		12	
Um pouco pesado		13	
		14	
Pesado		15	
		16	
Muito pesado		17	
		18	
Muito, muito pesado		19	

A dosagem de IgA salivar tem sido estudada como possível marcador de imunocompetência por ser a principal imunoglobulina de defesa contra patógenos causadores de infecções do trato respiratório superior (ITRS) e é o único parâmetro imunológico diretamente associado ao aparecimento de ITRS<sup>4</sup>. A mucosa é a primeira linha de defesa contra agentes externos ao organismo. Contudo, imunidade de mucosas representa apenas uma parte do sistema imunológico e, deste modo, suas alterações podem não refletir a funcionalidade de outros aspectos de resposta imunológica<sup>58</sup>.

Gleeson *et al.*<sup>58</sup> recomendam a avaliação da imunidade por meio da análise salivar de IgA, IgM e IgG juntamente com albumina ou análise da osmolaridade (para correção dos efeitos da desidratação), aliada ao registro diário ou semanal das alterações de intensidade e volume de treino para a verificação de quais níveis de treinamento estão associados à manutenção ou alteração da competência imunológica do atleta.

## ■ Marcadores subjetivos/psicológicos

Alterações psicológicas, incluindo alterações de humor, apatia, perda de motivação, perda de apetite, irritabilidade ou depressão, acompanham ou mesmo precedem a redução no desempenho<sup>15</sup>. Kenttâ *et al.*<sup>38</sup> citam que testes psicológicos são fáceis e mais efetivos em detectar o *overtraining* e possuem vantagens como: alterações psicológicas coincidem com aumentos e diminuições no treinamento; algumas alterações de humor são altamente sensíveis a aumentos no volume de treino, enquanto outras são mais sensíveis à síndrome; a quantificação do volume de treino com base em variações do humor possui boa associação com a prevenção do *overtraining*.

Um dos instrumentos psicológicos utilizado para estudos no esporte é o *Profile of Mood States* (POMS, em português perfil dos estados de humor). Esse instrumento contém 65 itens e mede seis fatores de humor: tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão mental (Quadro 19.4)<sup>59</sup>. Os fatores transitórios de humor são então colocados em um gráfico individual. A percepção do atleta quanto aos sinais psíquicos e físicos tem sido efetiva e sensível em quantificar o *overtraining*<sup>60</sup>. Inicialmente, realiza-se a soma dos itens sobre tensão, depressão, raiva e fadiga e subtrai-se a somatória dos itens referentes ao vigor. O maior escore encontrado indicará o pior estado de humor<sup>50</sup>.

O POMS para adolescentes (POMS-A) é uma versão abreviada e foi validada em 2003 para uso também em adultos e passou a se denominar *Brunel Mood Scale* (BRUMS, em português escala de humor de Brunel)<sup>61</sup>. Contém 24 itens para permitir rápida mensuração dos seis estados de humor e, por meio de recentes pesquisas, demonstrou eficácia no diagnóstico destes estados alterados pelo excesso de treinamento<sup>60</sup> (Quadro 19.5). O questionário pode ser realizado momentos antes da competição, uma vez que se observa forte relação entre os estados de humor e o desempenho nos estudos e práticas de Psicologia do Esporte<sup>60</sup>.

A Sociedade Francesa de Medicina Esportiva propôs e recomenda a utilização de um questionário padronizado sobre sinais clínicos do *overtraining*. Esse questionário francês é

composto de 54 questões psicocomportamentais com respostas de sim ou não (Quadro 19.6). O escore é obtido por meio da soma das respostas *sim*<sup>53</sup>.

QUADRO 19.4

Questionário de avaliação de estado de humor (Profile of Mood States [POMS]).

1. Amigoso	0	1	2	3	4
2. Tenso	0	1	2	3	4
3. Bravo	0	1	2	3	4
4. Esgotado	0	1	2	3	4
5. Infeliz	0	1	2	3	4
6. Sereno	0	1	2	3	4
7. Animado	0	1	2	3	4
8. Confuso	0	1	2	3	4
9. Arrependido	0	1	2	3	4
10. Agitado	0	1	2	3	4
11. Apático	0	1	2	3	4
12. Mal-humorado	0	1	2	3	4
13. Preocupado c/ outros	0	1	2	3	4
14. Triste	0	1	2	3	4
15. Ativo	0	1	2	3	4
16. A ponto de explodir	0	1	2	3	4
17. Resmungão	0	1	2	3	4
18. Abatido	0	1	2	3	4
19. Energético	0	1	2	3	4
20. Apavorado	0	1	2	3	4



21. Sem esperança	0	1	2	3	4
22. Relaxado	0	1	2	3	4
23. Desvalorizado	0	1	2	3	4
24. Rançoso	0	1	2	3	4
25. Simpático	0	1	2	3	4
26. Tranquilo	0	1	2	3	4
27. Inquieto	0	1	2	3	4
28. Incapaz de concentrar-se	0	1	2	3	4
29. Cansado	0	1	2	3	4
30. Cooperador	0	1	2	3	4
31. Irritado	0	1	2	3	4
32. Desanimado	0	1	2	3	4
33. Ressentido	0	1	2	3	4
34. Nervoso	0	1	2	3	4
35. Sozinho	0	1	2	3	4
36. Miserável	0	1	2	3	4
37. Atordado	0	1	2	3	4
38. Alegre	0	1	2	3	4
39. Amargurado	0	1	2	3	4
40. Exausto	0	1	2	3	4
41. Ansioso	0	1	2	3	4
42. Briguento	0	1	2	3	4
43. Bondoso	0	1	2	3	4
44. Deprimido	0	1	2	3	4

45. Desesperado	0	1	2	3	4
46. Preguiçoso	0	1	2	3	4
47. Rebelde	0	1	2	3	4
48. Abandonado	0	1	2	3	4
49. Aborrecido	0	1	2	3	4
50. Desorientado	0	1	2	3	4
51. Alerta	0	1	2	3	4
52. Decepcionado	0	1	2	3	4
53. Furioso	0	1	2	3	4
54. Eficiente	0	1	2	3	4
55. Confiante	0	1	2	3	4
56. Cheio de energia	0	1	2	3	4
57. Genioso	0	1	2	3	4
58. Inútil	0	1	2	3	4
59. Esquecido	0	1	2	3	4
60. Sem preocupação	0	1	2	3	4
61. Aterrorizado	0	1	2	3	4
62. Culpado	0	1	2	3	4
63. Vigoroso	0	1	2	3	4
64. Inseguro	0	1	2	3	4
65. Fatigado	0	1	2	3	4

0 = nada; 1 = um pouco; 2 = mais ou menos; 3 = bastante; 4 = extremamente. Adaptado de Profile of Mood States<sup>59</sup>.

Por não sofrerem influência do grau de condicionamento do indivíduo e da alimentação prévia, aliada à brevidade de utilização e por considerar as características e observações individuais do

atleta, os questionários subjetivos demonstram serem bons marcadores para o *overtraining*. Outro marcador que começa a ser avaliado é a velocidade psicomotora ou tempo de resposta cognitiva. Esse marcador baseia-se na diferença de resposta encontrada em pacientes depressivos e pessoas saudáveis. Utiliza um programa de computador para sua mensuração. Até o momento, só foram realizados estudos transversais em atletas com ou sem sintomas moderados do *overtraining* e não foi avaliada ainda a interferência do período de treinamento neste parâmetro, necessitando-se de maiores estudos para analisar sua eficácia<sup>2</sup>.

## ■ Aspectos nutricionais no overtraining

O exercício físico promove aumento do gasto energético total do organismo devido ao maior consumo de oxigênio durante a atividade, que pode se manter elevado por várias horas após o término do exercício. Em atletas de alto rendimento, esse maior gasto energético promovido pela atividade física necessita estar em equilíbrio com a ingestão alimentar de modo qualitativo e quantitativo, a fim de manter a massa corporal total, bem como todos os processos bioquímicos envolvidos na obtenção de energia para as células.

QUADRO 19.5		Escala de humor de Brunel (BRUMS) <sup>60</sup> .			
	Nunca	Um pouco	Moderadamente	Consideravelmente	Extremamente
1. Pânico	0	1	2	3	4
2. Com bastante disposição/energia	0	1	2	3	4
3. Confusão	0	1	2	3	4
4. Exaustão	0	1	2	3	4
5. Deprimido	0	1	2	3	4
6. Desanimado	0	1	2	3	4
7. Irritado	0	1	2	3	4
8. Fatigado	0	1	2	3	4
9. Atordoado	0	1	2	3	4
10. Sonolento	0	1	2	3	4
11. Amargurado	0	1	2	3	4

12. Infeliz	0	1	2	3	4
13. Ansioso	0	1	2	3	4
14. Preocupado	0	1	2	3	4
15. Elétrico	0	1	2	3	4
16. Lastimável/deplorável	0	1	2	3	4
17. Ideias vagas	0	1	2	3	4
18. Nervoso	0	1	2	3	4
19. Raiva	0	1	2	3	4
20. Ativo	0	1	2	3	4
21. Cansado	0	1	2	3	4
22. Temperamental	0	1	2	3	4
23. Alerta	0	1	2	3	4
24. Incerto	0	1	2	3	4

Muitos aspectos influenciam a imunossupressão induzida pelo exercício, como fatores físicos, ambientais, psicológicos e nutricionais, mas este último sem dúvida tem uma importância ímpar. Excessiva quantidade de nutrientes específicos como ômega-3, ferro e zinco, entre outros, podem causar prejuízo na função imune<sup>62</sup>.

Como exposto nos itens anteriores, a síndrome do *overtraining* implica alteração da resposta imunológica do organismo. A deficiência de nutrientes altera a imunocompetência do organismo e aumenta o risco de infecção, o que prejudica o desempenho esportivo<sup>54</sup>.

Os mecanismos pelos quais as deficiências nutricionais afetam o sistema imunológico podem ser classificados em diretos ou indiretos. Um efeito direto é observado quando o fator nutricional afeta o sistema linfocitário; e indireto quando afeta reguladores imunológicos. Por exemplo, o carboidrato afeta várias funções dos leucócitos, mas também exerce efeito indireto sobre o sistema linfocitário por meio da influência na concentração sanguínea de catecolaminas, hormônios adrenocorticotróficos e cortisol. A extensão do impacto da deficiência nutricional é influenciada pela duração desta e pelo estado nutricional do atleta<sup>62</sup>.

O exercício prolongado, especialmente se realizado no calor, pode resultar em hipovolemia, hipertermia, hiponatremia, hipotensão e dano térmico, que são atenuados pelo consumo de líquidos, eletrólitos e nutrientes durante o exercício. O trato digestório adapta-se ao treinamento físico intenso e pode aumentar a velocidade de esvaziamento gástrico e trânsito intestinal sem

prejuízo em sua capacidade de absorção<sup>63</sup>.

O impacto do exercício no trato digestório é uma área de interesse crescente<sup>64</sup>. Sintomas como náuseas, pirose, diarreia, cólica, gases e sangramento intestinal são comuns em atletas de esportes de longas distâncias<sup>64,65</sup>. Em geral, esses sintomas são passageiros e podem ser considerados protetores contra danos orgânicos graves. O atleta tende então a diminuir a intensidade ou a duração da atividade. Suas causas podem estar na diminuição do volume sanguíneo visceral, aumentos na motilidade do trato gastrointestinal, impacto mecânico, alterações na modulação neuroendócrina<sup>64</sup> e permeabilidade intestinal<sup>65</sup>.

O epitélio do intestino delgado atua como uma barreira entre o ambiente externo e o interno e evita a penetração de antígenos, carcinógenos e toxinas na circulação sistêmica. O exercício físico intenso e prolongado pode comprometer essa barreira, provocar uma resposta inflamatória e iniciar a cascata de produção de citocinas inflamatórias no trato digestório<sup>65</sup>.

QUADRO 19.6		Questionário de sinais clínicos do <i>overtraining</i> <sup>53</sup> .	
01	Minha performance esportiva diminuiu	Sim	Não
02	Eu não consigo manter minha atenção	Sim	Não
03	As pessoas que me conhecem acham que meu comportamento mudou	Sim	Não
04	Eu estou sentindo um “peso” no peito	Sim	Não
05	Estou com uma sensação de taquicardia	Sim	Não
06	Estou com uma sensação de nó na garganta	Sim	Não
07	Tenho menos apetite que antes	Sim	Não
08	Eu como mais	Sim	Não
09	Eu durmo mal	Sim	Não
10	Eu estou sonolento e bocejo durante o dia	Sim	Não
11	Eu acho que os treinos são muito próximos uns dos outros	Sim	Não
12	Meu desejo sexual diminuiu	Sim	Não
13	Eu estou abaixo da minha forma física	Sim	Não
14	Eu fico gripado frequentemente	Sim	Não
15	Eu tenho problemas de memória	Sim	Não

16	Eu estou engordando	Sim	Não
17	Eu me sinto sempre cansado	Sim	Não
18	Eu me sinto inferior	Sim	Não
19	Eu tenho câibras, dores musculares frequentes	Sim	Não
20	Ultimamente eu tenho com mais frequência dor de cabeça	Sim	Não
21	Estou sem energia física e moral	Sim	Não
22	Eu às vezes me sinto mal, tonto	Sim	Não
23	Eu me abro aos outros com menos facilidade	Sim	Não
24	Eu me sinto frequentemente dolorido (como se uma gripe estivesse chegando)	Sim	Não
25	Ultimamente minha garganta inflama mais facilmente	Sim	Não
26	Eu me sinto nervoso, tenso, inquieto	Sim	Não
27	Eu não suporto tanto quanto antes meu treinamento	Sim	Não
28	Minha frequência cardíaca aumentou em repouso	Sim	Não
29	Minha frequência cardíaca aumentou durante esforço	Sim	Não
30	Eu me sinto mal frequentemente (sem saber por que)	Sim	Não
31	Eu me canso mais facilmente	Sim	Não
32	Eu tenho frequentemente problemas de digestão	Sim	Não
33	Eu tenho vontade de ficar na cama	Sim	Não
34	Eu tenho menos confiança em mim mesmo	Sim	Não
35	Eu me machuco facilmente	Sim	Não
36	Eu tenho mais dificuldade de organizar minhas ideias	Sim	Não
37	Eu tenho mais dificuldade de me concentrar na atividade esportiva	Sim	Não
38	Meus gestos esportivos são menos precisos, menos hábeis	Sim	Não
39	Eu perdi a força, a potência	Sim	Não



40	Eu tenho a impressão de não ter ninguém conhecido para conversar	Sim	Não
41	Eu durmo mais	Sim	Não
42	Eu tusso mais frequentemente	Sim	Não
43	Eu tenho menos prazer com minha atividade esportiva	Sim	Não
44	Eu tenho menos prazer nos meus lazeres (do que antes)	Sim	Não
45	Eu me irrita mais facilmente	Sim	Não
46	Meu rendimento nas minhas atividades escolares e profissionais caiu	Sim	Não
47	As pessoas próximas de mim acham que eu estou menos agradável	Sim	Não
48	As aulas de esporte me parecem muito difíceis	Sim	Não
49	É minha culpa se eu obtenho menos sucesso	Sim	Não
50	Estou com uma sensação de peso nas pernas	Sim	Não
51	Eu perco facilmente os objetos	Sim	Não
52	Eu estou pessimista, tenho ideias maléficas	Sim	Não
53	Estou emagrecendo	Sim	Não
54	Eu me sinto menos motivado, tenho menos vontade	Sim	Não

Gisolfi<sup>63</sup> propõe que o estresse do exercício produz mudanças bioquímicas pela maior demanda na produção de ATP e aumento do efluxo de cálcio da mitocôndria e do retículo endoplasmático para o citosol, o que gera espécies reativas de oxigênio, perda do controle das junções oclusivas (*tight junctions*) e alteração na permeabilidade intestinal. Essa abertura entre os enterócitos permite a entrada de conteúdo luminal que é quimiotático para neutrófilos. Esse conteúdo estimula os linfócitos intraepiteliais a secretarem IFN- $\gamma$  que aumenta a abertura das junções oclusivas no intestino e ativa macrófagos e neutrófilos a produzirem radicais livres e peptídeos imunossupressores. Essa interferência do exercício físico intenso pode ser amenizada a partir de fatores como: hidratação e microbiota intestinal adequadas, avaliação de todo o processo digestório, retirada de potenciais alergênicos e equilíbrio no consumo de macronutrientes, micronutrientes e antioxidantes.

A indústria especulativa dos suplementos alimentares influencia atletas – que almejam melhorar seu desempenho – por veicular supostos benefícios em relação ao desempenho com a ingestão de vitaminas e minerais na forma de suplemento<sup>62</sup>. A literatura científica afirma que esse tipo de suplementação apenas é benéfico para atletas que necessitem corrigir deficiências

nutricionais específicas e que o consumo excessivo pode ser tóxico ou limitar a absorção de outros elementos<sup>62</sup>.

Até o momento, não se encontram estudos que relacionam os efeitos de macronutrientes e micronutrientes no *overtraining*. Uma possível aproximação e inferência à importância da nutrição na síndrome podem ser feitas por meio da relação dos nutrientes com o sistema imunológico devido à elevada taxa metabólica de suas células e necessidade de produzir proteínas com funções específicas, como anticorpos, citocinas e proteínas da fase aguda da inflamação<sup>62</sup> (Quadro 19.7).

## ■ Macronutrientes

O carboidrato é um nutriente de fundamental importância para o desempenho atlético de atletas com períodos de treinamento prolongado. A recomendação de consumo é de pelo menos 60% do total energético da dieta com 8 a 10 g/kg de peso corporal para indivíduos que treinam por mais de 2 h por dia. Essa recomendação visa não só repor os estoques musculares e hepáticos de carboidratos para treinamentos em dias sucessivos, como também manter glicose suficiente para as células do sistema imunológico<sup>62</sup>.

A Sociedade Brasileira de Medicina Esportiva (SBME), em suas diretrizes, recomenda 60 a 70% do aporte calórico advindo do carboidrato para atender à demanda de treinamentos esportivos, com 5 a 8 g/kg de peso ou até 10 g/kg de peso por dia para treinos intensos e/ou atividades de longa duração. Para esta última, recomenda-se consumir 30 a 60 g de carboidratos para cada hora de exercício e, após este, ingerir de 0,7 a 1,5 g/kg de peso a cada hora no período de 4 h posteriores<sup>69</sup>.

Os efeitos do carboidrato no sistema imunológico são: ser combustível energético para linfócitos, neutrófilos e macrófagos; atenuar os efeitos supressivos do cortisol e das catecolaminas ao sistema imunológico; diminuir a concentração sérica de cortisol, IL-1ra e IL-6; atenuar a diminuição pronunciada da supressão na produção de anticorpos, da proliferação de linfócitos e da atividade das células NK, apesar de não prevenir a diminuição da concentração plasmática de glutamina<sup>62</sup>. Seu efeito durante exercícios prolongados está associado a menores concentrações sanguíneas de cortisol, hormônio do crescimento e epinefrina, menor alteração na contagem de células do sistema imune, menor fagocitose e atividade oxidativa de granulócitos e monócitos<sup>68</sup> e menor resposta de citocinas pró e anti-inflamatórias, em especial, IL-1ra, IL-6, IL-10 e expressão gênica muscular de IL-6 e IL-8<sup>41</sup>.

Em estudo realizado por Mitchell *et al.*<sup>70</sup>, avaliou-se a influência de dietas isocalóricas – consumo durante 48 h de altas doses (8 g/kg de peso/dia) e baixas doses (0,5 g/kg de peso/dia) de carboidrato – sobre a contagem de leucócitos e a proliferação de linfócitos antes e depois do exercício. Foram observadas perda de massa corporal no grupo alimentado com pequenas doses de carboidrato, menor concentração de glutamina circulante e maior concentração de cortisol pré e pós-exercício. Todavia, não foi verificada diferença na proliferação de linfócitos no grupo com altas doses de carboidrato, apenas no número de leucócitos (menor aumento no pós-exercício no grupo com altas doses de carboidrato), neutrófilos (neutrofilia 2 h pós-exercício no grupo com altas doses de carboidrato), linfócitos (menor aumento no pós-exercício no grupo com maior quantidade de carboidratos) e subclasses de linfócitos (maior elevação no grupo com baixas doses de carboidrato, seguida de diminuição 2 h pós-exercício) entre os grupos estudados.

Atletas que não possuem consumo adequado de carboidratos, principalmente durante exercícios de longa duração e alta intensidade, podem estar em risco de permanecerem mais tempo no quadro de imunossupressão induzida por este tipo de exercício físico, uma vez que seu consumo atenua o aumento de cortisol, o qual possui ações imunossupressoras<sup>67</sup>.

QUADRO 19.7

Possíveis efeitos de macro e micronutrientes na resposta imune em atletas.

Nutriente	Efeito no sistema imune	Efeito com exercício e/ou suplementação
Carboidratos	<p>Substrato energético para linfócitos, neutrófilos e macrófagos</p> <p>Correlacionados negativamente com cortisol e catecolaminas</p> <p>Reduzem imunossupressão induzida pelo exercício por reduzir IL-1ra e IL-6 e previnem a redução na função dos neutrófilos</p> <p>Não previnem a redução da concentração plasmática de glutamina</p>	<p>0,5 g/kg de peso/dia: houve perda de massa corporal, menor concentração plasmática de glutamina e maior concentração plasmática de cortisol</p>
Lipídios	<p>Substrato energético para linfócitos</p> <p>Ácido graxo poli-insaturado ômega-3 pode diminuir a produção de IL-2</p> <p>Ácido graxo poli-insaturado ômega-3 diminui a proliferação de linfócitos induzida por mitógenos</p>	<p>Suplementação de 3,6 g de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 por 6 semanas antes de uma prova de maratona não alterou a produção de citocinas, mas houve incorporação deles à membrana plasmática<sup>66</sup></p>
Proteínas	<p>Consumo inadequado pode resultar em atrofia do tecido linfoide e, principalmente, prejuízo da função de células T</p>	<p>Consumo adicional de 20 a 30 g em atletas com fadiga crônica elevou a concentração plasmática de aminoácidos para valores normais</p>
Glutamina	<p>Substrato energético para linfócitos, neutrófilos e macrófagos</p> <p>Aumento da concentração sérica de glucagon e cortisol aumenta a captação de glutamina pelo fígado como substrato para neoglicogênese e síntese de proteínas da fase aguda<sup>52</sup></p>	<p>Consumo de glutamina durante o exercício mantém concentração plasmática, mas sem alteração da resposta imune</p> <p>Consumo adicional de 20 a 30 g em atletas com fadiga crônica elevou a concentração plasmática de glutamina para valores normais</p>
Vitamina C	<p>Proteção antioxidante</p> <p>Aumenta a resposta proliferativa de linfócitos T<sup>67</sup></p> <p>Atenua efeito supressivo de glicocorticoides ao sistema imune<sup>67</sup></p>	<p>600 mg/dia, 3 semanas antes de ultramaratona (90 km) reduziram a incidência de ITRS</p>

Vitamina E	<p>Importante para a produção adequada de IL-1-b</p> <p>Favorece a produção de citocinas</p> <p>Carência grave diminui a síntese de anticorpos e reduz a resposta mediada por células</p>	<p>800 UI/dia durante 2 meses antes de uma prova de triatlo aumentaram a concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias e a peroxidação lipídica<sup>68</sup></p> <p>300 mg de acetato de a-tocoferol por 3 semanas diminuíram a atividade bactericida de leucócitos e a proliferação de linfócitos</p> <p>535 mg/dia durante 50 dias aumentaram a atividade de linfócitos T-helper e a produção de IL-1b pelas células mononucleares<sup>67</sup></p> <p>400 UI de a-tocoferol + 200 mg de ácido ascórbico por 4,5 semanas antes de maratona não alteraram a peroxidação lipídica e diminuíram a concentração sérica de creatinocinase<sup>67</sup></p> <p>294 mg de a-tocoferol + 1 g de vitamina C + 60 mg de ubiquinona não causaram efeito no sistema imunológico<sup>67</sup></p>
Vitamina A	<p>Sua deficiência induz atrofia do timo, menor proliferação de linfócitos, maior ligação bacteriana à mucosa do sistema respiratório, menor produção de IgA secretora, menor atividade citotóxica de células NK, menor produção de anticorpos e interferona, redução da resposta ao teste de hipersensibilidade do tipo tardia e diminuição da atividade de macrófagos</p>	<p>Suplementação em ultramaratonistas encontrou efeito insignificante na incidência de ITRS</p> <p>Megadoses interferem negativamente na resposta inflamatória e formação do sistema complemento</p>
Zinco	<p>Sua deficiência envolve atrofia do tecido linfoide, diminuição da resposta ao teste de hipersensibilidade do tipo tardia, diminuição na produção de IL-2, prejuízo na proliferação linfocitária a mitógenos e menor atividade citotóxica de células NK</p>	<p>Perda pelo suor e urina aumentada com o exercício</p> <p>Suplementação por 6 dias com 25 mg de zinco com 1,5 mg de cobre, 2 vezes/dia, inibiu a formação de superóxido e aumentou a supressão de linfócitos T</p> <p>Suplementação com 150 mg 2 vezes/dia durante 6 semanas reduziu a proliferação de linfócitos T e prejudicou a atividade fagocitária e quimiotática de neutrófilos</p>
Ferro	<p>Ocorre diminuição no ferro sérico na resposta de fase aguda</p> <p>Sua deficiência diminui a produção de IL-1 pelos macrófagos, resposta proliferativa de linfócitos a mitógenos, atividade citotóxica de células NK e menor resposta ao teste de hipersensibilidade do tipo tardia e diminuição da função fagocitária</p> <p>Concentração sérica de ferro elevada inibe a fagocitose dos neutrófilos</p>	<p>Perda aumentada por urina, suor e fezes com exercícios de endurance</p> <p>Suplementação pode predispor a infecções pelo aumento da produção de radicais hidroxila</p>

	Aumento da concentração sérica de ferro favorece o crescimento bacteriano <sup>67</sup>	
Selênio	Cofator para glutathione peroxidase/reductase	Suplementação com 25 mg está associada a vômito, dor abdominal, perda de cabelo e fadiga
Cobre	Sua deficiência prejudica a formação de anticorpos, resposta inflamatória, poder fagocitário, atividade citotóxica de células NK e estimulação linfocitária	O exercício físico aumenta sua perda pelo suor

Ig = imunoglobulina; IL = interleucina; IL-1ra = antagonista do receptor de interleucina-1; ITRS = infecção do trato respiratório superior; NK = natural killer. Modificado de Gleeson e Bishop<sup>62</sup>.

Com relação aos lipídios, dois grupos de ácidos graxos poli-insaturados são essenciais para o organismo: os da série do ômega-6, derivados do ácido linoleico, e os da série 3, derivados do ácido linolênico. Esses ácidos graxos não são sintetizados no organismo de mamíferos pela falta das enzimas denominadas dessaturases delta-12 e delta-15, que adicionam uma dupla ligação na posição ômega-6 ou ômega-3, respectivamente, e, deste modo, necessitam ser ingeridos pela alimentação em razão de seus importantes efeitos fisiológicos<sup>71</sup>.

Os ácidos graxos poli-insaturados possuem três principais funções no organismo: regulação no transporte de lipídios e sinalização para os tecidos (p. ex., inibição da síntese hepática de triacilglicerol pelo ômega-3), componente de membranas plasmáticas e substratos para síntese de moléculas bioativas como prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT), designadas eicosanoides<sup>71</sup>. Os efeitos dos eicosanoides na inflamação e na imunidade têm recebido especial atenção atualmente. Os ácidos graxos podem exercer efeitos diretos no sistema imunológico pela alteração da fluidez de membrana, ou indiretos por meio de precursores de eicosanoides que auxiliam na redução da produção de IL-2 e supressão da proliferação linfocitária<sup>62</sup>, além de reduzirem a agregação plaquetária, a coagulação sanguínea, a contração da musculatura lisa e a quimiotaxia de leucócitos<sup>71</sup>.

As atividades de *endurance* utilizam como fonte energética em maior proporção os lipídios e intervenções, como aumento do consumo de lipídios, visam induzir adaptações metabólicas para otimizar a oxidação destes. É importante ressaltar que esse tipo de conduta ainda não tem respaldo científico, uma vez que a maioria dos estudos realizados utilizou modelos animais e nestes estudos observou-se que o consumo de dietas hiperlipídicas, por mais de 4 semanas, gerou redução na concentração de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) de GLUT4, o que resulta no quadro de resistência periférica à insulina<sup>72</sup>.

Toft *et al.*<sup>66</sup> analisaram o efeito da suplementação com ômega-3 na produção de citocinas durante exercício extenuante em 20 atletas de *endurance*, voluntários, participantes da Maratona de Copenhagen. Dez atletas receberam cerca de 3,6 g de ômega-3 (53% de ácido eicosapentaenoico e 31% de ácido docosaexaenoico) com 21,6 mg de tocoferol por 6 semanas e amostras de sangue foram coletadas 1 semana antes da corrida, imediatamente após, 1,5 h e 3 h após o término desta. Foi realizada dosagem de TNF- $\alpha$ , IL-6, antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1ra) no plasma e do fator transformador de crescimento  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1, *transforming growth factor  $\beta$ 1*) no soro. Foi encontrada elevação na concentração plasmática de

TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1ra e TGF- $\beta$ 1. A suplementação de ácidos graxos ômega-3 não alterou a concentração plasmática de citocinas, mas houve incorporação destes na membrana plasmática de células mononucleares periféricas, o que demonstra um efeito positivo da suplementação.

A qualidade de lipídio ingerido na dieta necessita ser observada em relação à quantidade de consumo total deste. Até o momento, a recomendação de lipídios para atletas não difere da recomendação destinada à população em geral (até 30% do valor energético total, sendo até 10% de gordura saturada, 10% de monoinsaturadas e 10% de poli-insaturadas<sup>69</sup> com cerca de 0,6 a 1,2% de ômega-3)<sup>73</sup>.

Apesar de ainda não haver estudos que demonstrem efeito negativo do consumo de determinados tipos de lipídios, pode existir um possível efeito no consumo excessivo de ácidos graxos poli-insaturados na potencialização da supressão imunológica induzida pelo exercício por meio da diminuição na produção de IL-2 e proliferação linfocitária<sup>62</sup>. O consumo de ômega-6 (presente em óleo de milho e soja) gera um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas inflamatórias, enquanto o ômega-3 (presente em óleo de peixe e linhaça) podem reduzir esta produção<sup>67</sup>.

A necessidade diária de ingestão de proteínas para atletas é aproximadamente o dobro daquela recomendada para indivíduos sedentários. Para atletas de *endurance*, as proteínas têm papel auxiliar no fornecimento de energia e recomenda-se o consumo de 1,2 a 1,6 g/kg de peso ao dia. O consumo menor de proteínas está associado a equilíbrio nitrogenado negativo. Indivíduos em maior risco são os que se submetem a restrição calórica para perda de peso, vegetarianos e atletas com dietas desbalanceadas<sup>62</sup>.

O consumo proteico abaixo do recomendado prejudica em particular o sistema de células T, aumentando a incidência de infecções oportunistas devido à extensa atrofia do tecido linfóide. O excesso em seu consumo pode ser danoso ao sistema imunológico<sup>62,74</sup>, em especial se acompanhado por restrição de carboidratos, uma vez que promove a redução da concentração muscular e sanguínea de glutamina<sup>62</sup>.

Um estudo realizado em atletas em período pré-olímpico analisou o perfil de aminoácidos plasmáticos e infecção em diferentes grupos (atletas sem menção de fadiga, atletas com fadiga aguda, atletas apresentando fadiga crônica), antes e depois de um período de treinamento leve. Foram demonstradas mudanças temporárias no perfil de aminoácidos no grupo que apresentava fadiga aguda (redução da concentração plasmática de alanina, treonina, lisina, triptofano, tirosina, valina, leucina, isoleucina, metionina, arginina e glutamina e aumento da concentração plasmática de ácido glutâmico, glicina, fenilalanina e taurina). As alterações nas concentrações plasmáticas de aminoácidos dos atletas com fadiga crônica foram mais seletivas com diminuição, principalmente, nas concentrações de glutamina, alanina, serina e histidina, aliadas ao fato de não ter ocorrido aumento na concentração de nenhum aminoácido. Após o período de treinamento leve, os valores encontrados foram revertidos apenas no grupo com fadiga aguda. A alteração no aminograma dos atletas com fadiga crônica foi pequena durante esse período e só foi revertida após um consumo alimentar adicional de cerca de 20 a 30 g de proteína por dia, em especial nas concentrações plasmáticas de glutamina (aumento de 382  $\mu\text{mol}/\ell$  para 592  $\mu\text{mol}/\ell$ ). Também foi observada maior incidência de infecção no grupo com fadiga crônica<sup>75</sup>.

## ■ Micronutrientes e outros componentes



Muitas vitaminas são precursoras de coenzimas envolvidas no metabolismo energético e proteico ou na síntese de ácidos nucleicos. Muitas são essenciais para o sistema imunológico, como vitaminas A, E, B<sub>12</sub>, C, B<sub>6</sub> e ácido fólico<sup>62</sup>.

A formação de espécies reativas de oxigênio pelo aumento do metabolismo oxidativo durante o exercício gera adaptações ao sistema de defesa antioxidante do organismo, mas podem ser insuficientes quando o treino é prolongando e constante. Esse fato indicaria maior necessidade de consumo de vitaminas antioxidantes, como vitamina C, vitamina E e betacaroteno<sup>62</sup>.

A vitamina E dietética estimula as células mononucleares a produzirem IL-1- $\beta$  por meio de sua influência no metabolismo do ácido araquidônico e favorece a produção de citocinas pela inibição na produção de prostaglandinas da série 2 (PG<sub>2</sub>). A carência de vitamina A resulta em atrofia do timo, diminuição na proliferação de linfócitos em resposta a mitógenos, diminuição na produção de IgA secretória e maior aderência de bactérias no epitélio do sistema respiratório. Deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico prejudica a produção de ácido nucleico e produção normal de células brancas e vermelhas pela medula óssea<sup>62</sup>.

De acordo com a SBME, existe baixo grau de evidência científica para o consumo aumentado de vitaminas C (500 a 1.500 mg) e E<sup>69</sup>.

Peters *et al.*<sup>76</sup> suplementaram 600 mg de vitamina C em 92 maratonistas por 21 dias antes e depois de uma ultramaratona de 90 km e encontraram menor incidência de ITRS no grupo suplementado.

Em estudo realizado por Niemann *et al.*<sup>68</sup>, avaliou-se o consumo de 800 UI de  $\alpha$ -tocoferol em triatletas por 2 meses e observou-se aumento na peroxidação lipídica e nas citocinas plasmáticas, concluindo-se que a depender da dosagem e das condições experimentais, a vitamina E pode exercer efeito nulo, antioxidante ou pró-oxidante e que elevadas doses de  $\alpha$ -tocoferol combinadas com elevado estresse oxidativo podem induzir à peroxidação lipídica.

Em geral, a suplementação de misturas de antioxidantes ou de vitaminas não é recomendada pela falta de comprovação científica de seus benefícios e possíveis efeitos deletérios de quantidades excessivas. O recomendado é aumentar a ingestão de frutas e vegetais para se obter por via alimentar estes nutrientes<sup>62</sup>.

Muitos elementos-traço são conhecidos por exercerem efeitos modulatórios no sistema imunológico, como zinco, ferro, selênio e cobre (ver Quadro 19.7). O zinco está envolvido na função de mais de 300 enzimas. Sua deficiência causa atrofia do tecido linfóide, diminuição da hipersensibilidade cutânea tardia, da produção de IL-2 e da atividade citotóxica de células NK. A deficiência de ferro diminui a produção de IL-1 pelos macrófagos, a resposta proliferativa de linfócitos, a atividade citotóxica de células NK e a resposta de hipersensibilidade cutânea do tipo tardia. A suplementação desses nutrientes não demonstrou benefício ao sistema imunológico e dosagens elevadas podem acarretar efeito oposto. Deficiência de cobre relaciona-se a menor produção de anticorpos, resposta inflamatória, capacidade fagocitária, atividade citotóxica de células NK e resposta linfocitária<sup>62</sup>.

Algumas evidências mostram redução de zinco, ferro e magnésio com o exercício físico e isto pode ter efeito sobre a imunidade do atleta<sup>74</sup>. Segundo a SBME<sup>69</sup>, não se justifica o uso sistemático de zinco na forma de suplemento e recomenda-se maior atenção ao cálcio (mínimo de 1.000 mg/dia) e ao ferro (15 mg para mulheres e 10 mg para homens) por meio de manipulação dietética.

O importante é controlar o consumo alimentar de alimentos fontes desses nutrientes e as

possíveis deficiências e alertar os atletas dos efeitos adversos do consumo de altas doses na forma de suplemento. Especial atenção deve ser dada a atletas vegetarianos ou com restrições alimentares por alergia, intolerância ou controle de peso para o consumo adequado desses nutrientes ou suplementação quando necessária.

Probiótico é o microrganismo que apresenta efeitos benéficos para o hospedeiro, promovendo o equilíbrio da microbiota normal<sup>77</sup>. A microbiota é um importante constituinte da barreira de defesa intestinal, demonstrada pelo aumento no transporte de antígenos através da mucosa do intestino na ausência dela<sup>78</sup>. Além da estabilização da microbiota, as bactérias probióticas auxiliam na resposta imunológica humoral e atuam como uma barreira imunológica intestinal pela redução da formação local de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , e reforço da produção sistêmica de IFN- $\gamma$ , com efeito fisiológico protetor ao intestino<sup>78</sup>.

Gisolfi<sup>63</sup> refere que a alteração da permeabilidade intestinal pode iniciar eventos imunológicos e inflamatórios que alteram a estrutura e a função intestinal e que esta permeabilidade alterada pode ser o mecanismo central na transição dos aspectos bioquímicos para as reações encontradas no tecido. Entre os possíveis efeitos terapêuticos dos probióticos está a promoção da defesa endógena na barreira intestinal, que inclui normalização da permeabilidade intestinal e da microbiota alterada<sup>78</sup>.

Gleeson *et al.*<sup>58</sup> ressaltam o fato de existirem evidências sobre o uso de probiótico, como o *Lactobacillus acidophilus*, e seu efeito positivo na concentração salivar de IgA, sob condições controladas, pelo seu desenvolvimento tanto no trato respiratório quanto no gastrointestinal e consequente melhora da resposta imunológica destas mucosas.

Pals *et al.*<sup>65</sup> realizaram um estudo para avaliar o efeito da intensidade da corrida na permeabilidade intestinal por meio do teste de excreção renal de lactulose e ramnose com seis praticantes de atividade física e observaram que o aumento da intensidade (80% do VO<sub>2</sub> máx) alterou a permeabilidade intestinal em comparação com a intensidade de 40 a 60% do VO<sub>2</sub> máx. Esse resultado está de acordo com a revisão de Peters *et al.*<sup>64</sup>, que refere sobre a alteração da permeabilidade intestinal e moderado aumento de endotoxinas na circulação portal apenas em intensidade de exercício elevada.

Até o momento, não existem estudos que associem o uso de probióticos em atletas para minimizar a alteração da permeabilidade intestinal induzida pelo exercício de longa duração e/ou a resposta inflamatória relacionada ao estresse físico.

Os flavonoides são substâncias fenólicas produzidas pelas plantas por meio dos aminoácidos fenilalanina, tirosina e malonato. Estudos *in vitro* apontam seus efeitos antioxidantes por inibirem enzimas pró-oxidantes ou por formar complexos com íons como Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup> e Cu<sup>2+</sup><sup>79</sup>.

Tiol é uma classe de moléculas caracterizadas pela presença de resíduos sulfídicos em seu local ativo. Os tióis são sintetizados por meio dos aminoácidos sulfurados cisteína ou metionina. A glutatona é o maior tiol presente no organismo e atua na inibição das espécies reativas de oxigênio e aumenta a capacidade funcional das vitaminas C e E<sup>79</sup>. Apesar de essas substâncias estarem relacionadas com o estresse oxidativo, não existem até o momento estudos que relacionem flavonoides ou tióis ao *overtraining*.

## ■ Considerações finais

Por ser uma síndrome, qualquer proposta de prevenção do *overtraining* ou retardo em sua

instalação precisa conter possíveis marcadores ou controladores das diversas possíveis vertentes etiológicas. Aspectos fisiológicos, bioquímicos, imunológicos, subjetivos e nutricionais devem ser visualizados de forma complementar, de modo a não se priorizar um ou outro destes aspectos.

A compreensão do processo imunológico, assim como das implicações nutricionais sobre a resposta imune, torna-se essencial para entender o processo do *overtraining*, bem como para propor possíveis minimizadores de seus efeitos deletérios, sejam imediatos ou a longo prazo. Angeli *et al.*<sup>8</sup> alertam para o fato de que o hipocortisolismo característico da síndrome pode gerar com o tempo consequências como maior vulnerabilidade a distúrbios autoimunes, alergias, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de dores crônicas e de serem necessários maiores estudos para maior compreensão sobre a regulação do eixo neuroimunoendócrino.

Urhausen e Kindermann<sup>80</sup>, em sua revisão, avaliaram criticamente várias ferramentas utilizadas e relacionadas com o *overtraining* (Quadro 19.8) e referem que mesmo que alguns parâmetros não demonstrem validade durante o *overtraining*, podem ser utilizados com marcadores dos efeitos do treinamento e consequente prevenção da síndrome.

Após análise dos vários parâmetros referidos como possíveis marcadores do *overtraining*, além de observar sua praticidade e efetividade para tal, podem-se sugerir como recomendações práticas:

QUADRO 19.8		Resumo das ferramentas propostas que se correlacionam com alterações e propriedades do <i>overtraining</i> (OT) para seu diagnóstico.	
Ferramenta		Mudanças com OT	Propriedades
Desempenho em esporte específico	Exercício submáximo	↑	Padrão-ouro, teste regular problemático (em muitos esportes)
Desempenho ergométrico	Protocolo anaeróbico	(↑)	Não diagnóstica, mas marca outros erros de treinamento
	Exercício máximo	↑ ou ↔	Testes de aumento gradual são menos sensíveis que testes de exaustão
Excitabilidade neuromuscular	No repouso	↓	Método difícil, necessita de maior pesquisa
Alteração de humor	No repouso	↓	Muito sensível, pode ser manipulado
Reclamações subjetivas	No repouso, exercício submáximo	↑	“Pernas pesadas” – muito comum; alteração no sono – menos comum; pode ser manipulado
Escala Borg (percepção de esforço)	Exercício submáximo	(↑)	Pequenas alterações

Frequência cardíaca	No repouso	↔	Aumento indica outros problemas (infecção)
	Variabilidade	?	Dados insuficientes
	Exercício máximo	(↓)	Alterações ainda menores
Razão de troca gasosa	Exercício (sub) máximo	↓	Dados limitados
Lactato	Exercício submáximo	(↓)	Não diagnóstica, mas exclui outros erros no treinamento
	Exercício máximo	↓	Normalmente altera, mas provavelmente não em todos os esportes
CK, ureia	No repouso	↔	Aumento pode indicar fadiga muscular ou depleção de glicogênio prolongada
Testosterona	No repouso	↔	Diminuição pode indicar elevada tensão psicológica?
Cortisol	No repouso	↔	Aumento pode indicar elevada tensão psicológica
	Exercício máximo	(↓)	Diferenciação entre treinamento intenso e OT pode ser questionável
ACTH	Exercício máximo	↓	Bastante sensível, diferenciação entre treinamento intenso e OT pode ser questionável
Catecolaminas	Excreção urinária	↓	Diminuição pronunciada como marcador tardio do OT
	Exercício máximo (plasma)	↓ ou ↔	Alterações paralelas com lactato

↑ = aumento; ↓ = diminuição; (↓) = leve diminuição; (↑) = leve aumento; ↔ = inalterado; ? = não estabelecido; ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CK = creatinocinase. Adaptado de Urhausen e Kindermann<sup>80</sup>.

- Preconizar junto aos atletas e treinadores o consumo calórico, hídrico e de nutrientes conforme recomendações já estabelecidas para antes, durante e depois do exercício; orientar quanto ao risco da suplementação vitamínica e de minerais em dosagens elevadas ou de forma indiscriminada; e ressaltar a importância do consumo qualitativo dos alimentos

- Utilizar questionários subjetivos para o acompanhamento pelo menos semanal dos atletas, a fim de observar modificações de humor bruscas ou agentes de estresse externos ao treinamento<sup>50,60</sup>
- Recomendar a elaboração de uma planilha de treinamento junto aos técnicos, individualizada, para evitar excesso de treinamento, monotonia deste e períodos de descanso inadequados e, assim, melhor preparar o atleta em seu esquema competitivo conforme tolerância individual
- Quando possível, realizar dosagem de lactato sanguíneo, após o esforço intenso e padronizado, a cada 2 semanas, o qual pode ser um bom marcador de adaptação ao esforço e identificação de atletas em risco de *overtraining*<sup>7</sup>
- Contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD45RO<sup>7</sup>.

Mais estudos são necessários para avaliar a possível eficiência no uso de suplemento de ômega-3 como modulador da resposta inflamatória, bem como da utilização de probióticos como fator de proteção da barreira intestinal em atletas com ou sem *overtraining*.

Pode-se concluir que apesar de não ser possível determinar marcadores efetivos isolados, quando associados, permitem uma maior compreensão dos sinais físicos, bioquímicos, imunológicos e psicológicos que são produzidos pelo organismo em situações de excesso de intensidade e volume de treino. Isso possibilita a potencialização do treino e da prescrição dietética com respeito às diferenças individuais sem resultar no *overtraining*.

## ► Agradecimentos

A autora agradece a Fernanda Cintra Lima e Karina Pfrimer, facilitadoras na elaboração do trabalho.

## ► Referências bibliográficas

1. Armstrong LE, Vanheest JL. The unknown mechanism of the overtraining syndrome – Clues from depression and psychoneuroimmunology. *Sports Medicine*. 2002;32:185-209.
2. Nederhof E, Lemmink KA, Visscher C et al. Psychomotor speed – Possibly a new marker for overtraining syndrome. *Sports Medicine*. 2006;36:817-28.
3. Lehmann ML, Foster C, Keul J. Overtraining in endurance athletes: a brief review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1993;25:854-62.
4. Mackinnon LT. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunology and Cell Biology*. 2000;78:502-9.
5. Kent M. *Oxford Dictionary of Sport Science and Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1994 (314 p.).
6. Kuipers H. Training and overtraining: an introduction. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998;30:1137-9.
7. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of overtraining. *Journal of Sports Science Medicine*. 2002;2:31-41.
8. Angeli A, Minetto M, Dovo A et al. The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *Journal of Endocrinology Investigation*. 2004;27:03-612.
9. Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH et al. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998;30:1140-5.
10. Gastmann UAL, Lehmann M. Overtraining and the BCAA hypothesis. *Medicine and Science in Sports and*

Exercise. 1998;30:1173-8.

11. McArdle W, Katch FI, Katch VL. Fisiologia do exercício. Energia, nutrição e desempenho humano. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
12. Israel S. Problems of overtraining from an internal medical and performance physiological standpoint. In: Lehmann M et al. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. Medicine and Science in Sports and Exercise. 1998;30:1140-5.
13. Fry AC, Schilling BK, Weiss LW et al. Beta<sub>2</sub>-adrenergic receptor downregulation and performance decrements during a high-intensity resistance exercise overtraining. Journal of Applied Physiology. 2006;101:1664-72.
14. Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes: an update. Sports Medicine. 1991;12:21-65.
15. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? Medicine and Science in Sports and Exercise. 2000;32:317-31.
16. Lehmann MJ, Lormes W, Opitz-Gress A et al. Training and overtraining: an overview and experimental results in endurance sports. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. 1997;37:7-17.
17. Lehmann M, Schnee W, Scheu R et al. Decreased nocturnal catecholamine excretion: parameter for an overtraining syndrome in athletes? International Journal of Sports Medicine. 1992;13:236-42.
18. Snyder AC. Overtraining and glycogen depletion hypothesis. Medicine and Science in Sports and Exercise. 1998;30:1146-50.
19. Petibois C, Cazorla G, Poortmans JR et al. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports – the metabolism alteration process syndrome. Sports Medicine. 2003;33:83-94.
20. Rowbottom DG, Keast D, Morton AR. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. Sports Medicine. 1996;21:80-97.
21. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. Nutrire. 2003;25:87-112.
22. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. Nutrition. 2006;22:564-71.
23. Smith LL. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? Journal of Strength and Conditioning Research. 2004;18:184-91.
24. Pyne DB. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. Australian Journal of Science and Medicine in Sport. 1994;26:49-58.
25. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. The Proceedings of Nutrition Society. 1998;57:9-13.
26. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livre de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2004;10:308-13.
27. Koury JC, Donangelo CM. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. Revista de Nutrição. 2003;16:433-41.
28. Tiidus PM. Radical species in inflammation and overtraining. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 1998;76:533-8.
29. Smith LL. Overtraining, excessive exercise and altered immunity – Is this a T helper-1 *versus* T helper-2 lymphocyte response? Sports Medicine. 2003;33:347-64.
30. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. Physiological Reviews. 2000;80:1055-81.
31. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. The Journal of Physiology. 2001;536:329-37.
32. Robson PJ. Elucidating the unexplained underperformance syndrome in endurance athletes – the interleukin-6 hypothesis. Sports Medicine. 2003;33:771-81.
33. Dohm GL. Exercise effects on muscle insulin signaling and action. Invited review: regulation of skeletal



- muscle GLUT-4 expression by exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2002;93:782-7.
34. Bruce CR, Dyck DJ. Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2004;287:616-21.
  35. Rogero MM, Tirapegui J. Atividade física, sistema imune e nutrição. In: Tirapegui J (org.). *Nutrição, metabolismo e suplementação na prática esportiva*. São Paulo: Atheneu; 2005. Cap. 18, p. 201-12.
  36. Tourinho Filho H, Rocha CM. Síndrome de burnout. *Revista Médica Hospital São Vicente de Paulo*. 1999;11:33-8.
  37. Smith RE. Toward a cognitive-affective model of athletic burnout. *Journal of Sport Psychology*. 1986;8:35-50.
  38. Kenttä G, Hassmén P, Raglin JS. Training practices and overtraining syndrome in Swedish age-group athletes. *International Journal of Sports Medicine*. 2001;22:460-5.
  39. Fry AC, Kraemer WJ, Ramsey LT. Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining. *Journal of Applied Physiology*. 1998;85:2352-9.
  40. Niemann DC, Davis JM, Brown VA et al. Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2 h of intensive resistance training. *Journal of Applied Physiology*. 2004;96:1292-8.
  41. Niemann DC, Davis JM, Henson DA et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3 h run. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94:1917-25.
  42. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Medicine*. 2005;35:339-61.
  43. Fatouros IG, Destouni A, Margonis K et al. Cell-free plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining. *Clinical Chemistry*. 2006;52:1820-4.
  44. Viru A. The mechanism of training effects: a hypothesis. *International Journal of Sports Medicine*. 1984;5:219-27.
  45. Kibler WB, Chandler TJ. Sport-specific conditioning. *American Journal of Sports Medicine*. 1994;22:424-32.
  46. Petibois C, Cazorla G, Déleris G. FT-IR spectroscopy utilization to sportsmen fatigability evaluation and control. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:1803-8.
  47. Hartmann U, Mester J. Training and overtraining markers in selected sports events. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:209-15.
  48. Elloumi M, El Elj N, Zaouali M et al. IGFBP- 3, a sensitive marker of physical training and overtraining. *British Journal of Sports Medicine*. 2005;39:604-10.
  49. Kargotich S, Goodman C, Keast D et al. The influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical parameters used for monitoring exercise, training and sport. *Sports Medicine*. 1998;26:101-17.
  50. Rietjens GJ, Kuipers H, Adam JJ et al. Physiological, biochemical and psychological markers of strenuous training-induced fatigue. *International Journal of Sports Medicine*. 2005;26:16-26.
  51. Hooper SL, Mackinnon LT, Howard A et al. Markers for monitoring overtraining and recovery. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1995;27:106-12.
  52. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2000;36:201-12.
  53. Maso F, Lac G, Filaire E et al. Salivary testosterone and cortisol in rugby players: correlation with psychological overtraining items. *British Journal of Sports Medicine*. 2004;38:260-3.
  54. Gleeson M, Jeukendrup AE, Blannin AK et al. Plasma and saliva cortisol responses to hill climbing in elite road race cyclists. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:271.

55. Hamlin MJ, Shearman JP, Hopkins WG. Changes in physiological parameters in overtrained standardbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*. Jul., 2002;34:383-8.
56. Snyder AC, Jeukendrup AE, Hesselink MK et al. A physiological/psychological indicator of over-reaching during intensive training. *International Journal of Sports Medicine*. 1993;14:29-31.
57. Wallman KE, Morton AR, Goodman C et al. Exercise prescription for individuals with chronic fatigue syndrome. *The Medical Journal of Australia*. 2005;183:142-3.
58. Gleeson M, Pyne DB, Callister R. The missing links in exercise effects on mucosal immunity. *Exercise Immunology Review*. 2004;10:107-28.
59. Profile of Mood States. Disponível em [http://www.cyberpediatria.com/profile\\_moodStates.pdf](http://www.cyberpediatria.com/profile_moodStates.pdf). Acesso em 24/01/2006.
60. Rohlf's ICP, Carvalho T, Rotta TM et al. Aplicação de instrumentos de avaliação de estados de humor na detecção do excesso de treinamento. *Revista Brasileira de Medicina no Esporte*. 2004;10:111-6.
61. Terry PC, Lane AM, Lane HJ et al. Development and validation of a mood measure for adolescents. *Journal of Sports Sciences*. 1999;17:861-72.
62. Gleeson M, Bishop NC. Elite athlete immunology: importance of nutrition. *International Journal of Sports Medicine*. 2000;21:S44-S50.
63. Gisolfi CV. Is the GI system built for exercise? *News in Physiological Sciences*. 2000;15:114-9.
64. Peters HPF, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP et al. Potencial benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001;48:435-9.
65. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ et al. Effect of running intensity on intestinal permeability. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82:571-6.
66. Toft AD, Thorn M, Ostrowski K et al. N-3 polyunsaturated fatty acids do not affect cytokine response to strenuous exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89:2401-6.
67. Venkatraman JT, Pendergast DR. Effect of dietary intake on immune function in athletes. *Sports Medicine*. 2002;32:323-37.
68. Niemann DC, Henson DA, McAnulty SR et al. Vitamin E and immunity after the Kona Triathlon World Championship. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004;36:1328-35.
69. Carvalho T. Diretriz da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte – Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. *Revista Brasileira de Medicina no Esporte*. 9(2):1-13. Disponível em <http://www.gssi.com.br>. Acesso em 13/01/2006.
70. Mitchell JB, Pizza FX, Paquet A et al. Influence of carbohydrate status on immune responses before and after endurance exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1998;84:1917-25.
71. Calder PC. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2003;36:433-46.
72. Kim YB, Tamura T, Iwashita S et al. Effect of high-fat diet on gene expression of GLUT-4 and insulin receptor in soleus muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994;202:519-26.
73. National Academy of Sciences, Institute of Medicine. Dietary reference intakes table – the complete. Set., 2004. Disponível em <http://www.iom.edu/?id=21381>. Acesso em 27/01/2007.
74. Pyne DB, Gleeson M, McDonald WA et al. Training strategies to maintain immunocompetence in athletes. *International Journal of Sports Medicine*. 2000;21:51-60.
75. Kingsbury KJ, Kay L, Hjelm M. Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: association with fatigue and infection. *British Journal of Sports Medicine*. 1998;32:25-33.
76. Peters EM, Goetzsche JM, Grobelaar B et al. Vitamin C supplementation reduces the incidence of post-race symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *American Journal of Clinical*

Nutrition. 1993;57:170-4.

77. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 323, de 10 de novembro de 2003. Regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos. Diário Oficial da União, de 12 de novembro de 2003. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/323\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/323_03rdc.htm). Acesso em 12/02/2006.
78. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P et al. Probiotics: effects on immunity. American Journal of Clinical Nutrition. 2001;73:444S-450S.
79. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress-relationship with exercise and training. Sports Medicine. 2006;36:327-58.
80. Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining. What tools do we have? Sports Medicine. 2002;32:95-102.



# Estratégias Nutricionais para Prevenção de Lesões Musculares e Articulares

Liza Mesquita Guarino Guerreiro, Bruna Zavarize Reis e Raquel Simões Mendes Netto



## ► Introdução

Exercícios intensos e prolongados podem ocasionar a fadiga, que leva à queda de *performance* e a lesões em atletas. Essa condição envolve perda de água corporal, depleção e exaustão de estoques de energia, desequilíbrio do quadro nutricional e vários distúrbios homeostáticos, hormonais e imunológicos<sup>1</sup>.

Scott *et al.*<sup>2</sup> apontam os radicais livres como a causa primária do desequilíbrio oxidativo de células musculares, contribuindo para lesões oxidativas e fadiga muscular induzidas por exercícios.

O aumento do consumo de oxigênio em exercícios de alta intensidade, assim como a ativação de vias metabólicas específicas elevam a formação de radicais livres<sup>3</sup>. Com isso, o estresse oxidativo está aumentado em atletas, principalmente se estes não têm treinamento, nutrição e recuperação adequados, associados aos aspectos social e psicológico<sup>4</sup>.

A dieta tem um papel relevante na melhora da *performance* de um atleta. Uma adequação na ingestão de macronutrientes e micronutrientes é necessária para manutenção do peso, reposição do glicogênio muscular, construção e formação de tecidos, otimização da recuperação pós-exercício, manutenção da hidratação e da saúde<sup>5</sup>.

Antioxidantes provenientes da dieta, juntamente com a capacidade antioxidante endógena pela

adaptação do exercício formam uma rede de proteção contra o estresse oxidativo<sup>2</sup>.

Deficiências e desequilíbrios nutricionais em humanos e animais também estão associados a distúrbios metabólicos e sistêmicos que podem aumentar a suscetibilidade a doenças articulares<sup>6</sup>.

O objetivo deste capítulo é descrever as relações existentes entre estresse oxidativo e lesões musculares e articulares, bem como discutir as possíveis intervenções nutricionais para prevenção e tratamento dessas lesões em atletas.

## ► Músculos e cartilagem articular

O sistema musculoesquelético tem a função básica de integridade estrutural e mobilidade estável. É formado por ossos, cartilagens, ligamentos, músculos, tendões, sinovias, bridas e fáscias. São compostos de tecidos conectivos duros e moles. Dentre esses, o mais abundante é o colágeno<sup>7</sup>.

O músculo é um tecido contrátil feito de fibras e proteínas especializadas. Essas fibras são envoltas por um tecido conectivo frouxo chamado endomísio e este se liga a um tecido conectivo mais forte conhecido como perimísio, que envolve as vesículas musculares. O perimísio é revestido pelo epimísio, o qual envolve todo o músculo. Em suas extremidades ocorre uma junção muscular, formada por um tecido conectivo denso e resistente dos tendões, feitos para transmitir a força dos tecidos contráteis musculares aos ossos, pele e ligamentos<sup>7</sup>.

Interiormente à fibra muscular, células-tronco – chamadas células satélites (mioblastos) – agem no crescimento celular regenerativo, nas adaptações ao treinamento com exercícios e na recuperação após uma lesão<sup>8</sup>.

Os músculos possuem um rico suprimento vascular através de artérias e veias localizadas paralelamente às fibras musculares, em que a ramificação dos vasos sanguíneos garante a cada fibra uma oxigenação adequada e o suprimento de nutrientes<sup>8</sup>.

A cartilagem articular é um tecido conectivo feito de condrócitos e condroblastos, que produzem a matriz extracelular de proteoglicanos e fibras colágenas. A cartilagem consiste em células encaixadas em fibras de colágeno, envoltas em um gel de proteoglicanos, rico em água. Essa estrutura é crucial para seu funcionamento. Os proteoglicanos, grandes moléculas formadas de uma parte proteica ligada a glicosaminoglicanos e oligossacarídeos, conferem resistência mecânica às compressões da área articular<sup>7</sup>.

O colágeno é formado por sequências repetitivas de aminoácidos como prolina, glicina e leucina, que formam cadeias polipeptídicas. Essas cadeias unem-se formando bandas que, entrelaçadas, formam microfibrilas que resistem à carga de tensão. As microfibrilas juntas, através de ligações químicas cruzadas, formam as fibras de colágeno<sup>6</sup>.

O movimento de nutrientes na matriz extracelular da cartilagem, através de uma superfície porosa, é importante para sua integridade, já que não apresenta vasos sanguíneos em sua estrutura<sup>7</sup>. A difusão de nutrientes para sua síntese (glicose, aminoácidos, vitaminas e outros cofatores) é vital, já que condrócitos são muito sensíveis a deficiências nutricionais ou desequilíbrios de quantidades de certos nutrientes e metabólitos<sup>6</sup>. A matriz extracelular facilita esse processo de difusão, logo, os nutrientes movem-se livremente pela matriz da cartilagem e a escassez destes pode impedir a formação e a reparação do tecido pelos condrócitos e a produção de líquido sinovial, iniciando a degradação da cartilagem e aumentando sua suscetibilidade aos efeitos deletérios dos radicais livres<sup>6</sup>.

A corrida é um exemplo de atividade física que promove a degradação de proteoglicanos. Essa

perda é compensada através do aumento da síntese de glicosaminoglicanos, que modificam a resistência compressiva do tecido, tornando-o mais resistente. Contudo, com o excesso de exercício, a degradação dos proteoglicanos pode exceder a sua síntese e este desequilíbrio, somado a um déficit de nutrientes, acaba por produzir alterações na estrutura da cartilagem, propiciando alterações degenerativas<sup>9</sup>.

Apesar de as doenças relacionadas às cartilagens articulares apresentarem contribuições hormonais, mecânicas e genéticas, o envolvimento da nutrição na etiologia desses distúrbios aumenta a possibilidade de estratégias nutricionais para a prevenção da sua degradação<sup>6</sup>.

## ► Lesão muscular e estresse oxidativo em atletas

A lesão muscular pode ocorrer através de diversos mecanismos, como lesões mecânicas, distrofia muscular, doenças infecciosas, toxicidades bioquímicas<sup>10</sup> e desequilíbrios nutricionais<sup>6</sup>.

O aumento no risco de lesões provocadas pelo exercício pode estar associado a um aumento na demanda dos exercícios de níveis competitivos, nos quais treinamentos cada vez mais extenuantes fazem com que o organismo não consiga se proteger adequadamente deste desgaste físico. Deve-se ressaltar também a subestimação da prevalência de incidência de lesões esportivas devido à ausência de notificação em todo o universo esportivo, seja na iniciação das modalidades ou em altos níveis de *performance*<sup>11</sup>.

Na grande maioria, atletas de *endurance* lesionam-se devido às contrações excêntricas, ao impacto de extremidades contra o solo e ao total de repetições do mesmo movimento, como em uma corrida de longa distância<sup>12</sup>, que junto com o desgaste articular e muscular pode se tornar mais frequente.

Souza<sup>13</sup> constataram, através de um estudo de prevalência de lesões musculares esqueléticas em esportistas de instituições civis e militares a partir do relato médico, a prevalência de 186 casos de lesões ortopédicas de origem esportiva ao longo de 1 mês de investigação em três clínicas médicas.

Ao avaliar a presença e o comportamento da dor e das lesões musculoesqueléticas em atletas de atletismo, Laurino<sup>14</sup> observou que 75,7% dos avaliados relataram lesões e 76,7%, a presença da dor, sendo a maioria das lesões nos membros inferiores, principalmente na coxa e nas articulações do joelho e do tornozelo.

Pastre *et al.*<sup>11</sup> classificaram as atividades com elevada intensidade como as principais responsáveis por lesões musculares em atletas brasileiros de elite do atletismo, enquanto as lesões ostearticulares e as tendinopatias estão associadas ao excesso de repetições. Palazzetti *et al.*<sup>15</sup> concluíram que um treino exaustivo pode comprometer o mecanismo do sistema de defesa antioxidante em triatletas.

O exercício físico pode promover uma adaptação do sistema de defesa antioxidante no músculo esquelético, prevenindo, assim, lesões produzidas por radicais livres, dependendo da carga de treinamento. Indivíduos treinados geralmente têm maior capacidade de se protegerem do estresse oxidativo. O sistema desregula-se quando há excesso ou sobrecarga nos treinos<sup>16</sup>.

Um importante sinal de adaptação é a diminuição do acúmulo nos marcadores de danos oxidativos, evidenciando a eficácia do sistema antioxidante<sup>17</sup>, o qual é estimulado pelo aumento de produção de radicais livres provocado pelo exercício, gerando uma resposta adaptativa e gradual de ativação de enzimas antioxidantes<sup>18</sup>.



Zoppi<sup>19</sup> avaliou jogadores de futebol ao longo de 5 meses e observou que os atletas conseguiram manter a capacidade antioxidante (glutathione redutase e catalase) necessária para combater o estresse oxidativo provocado pelo exercício, prevenindo lesões de origem oxidativa.

Por outro lado, alguns estudos mostram que mesmo em atletas altamente treinados o estresse oxidativo pode se instalar. Chevion *et al.*<sup>20</sup> estudaram o efeito do estresse oxidativo durante o treinamento de 31 atletas submetidos a exercícios extenuantes durante 6 meses e concluíram que a elevação da taxa de respiração durante o exercício intenso resulta em uma elevada produção de radicais livres que o sistema antioxidante não consegue combater, propiciando o aparecimento de lesões musculares.

Os índices de proteção antioxidante (ácido úrico e creatinocinase [CK, *creatine kinase*]), a permeabilidade da membrana e a peroxidação lipídica (malondialdeído) foram analisados em corredores treinados após terem percorrido meia maratona em esteira. Apesar do nível de condicionamento físico desses atletas, a elevação na capacidade antioxidante não foi suficiente para prevenir a elevação da peroxidação lipídica e o dano muscular<sup>21</sup>.

Santos-Silva *et al.*<sup>22</sup> verificaram que nadadores adolescentes em competição apresentaram aumento nos marcadores de estresse oxidativo, lesão em células sanguíneas vermelhas e produtos de ativação de leucócitos, além de uma mudança no perfil lipídico, aumentando significativamente os valores de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*), bem como diminuição dos valores de apolipoproteínas A-I, sugerindo que exercícios de alta intensidade, através dos estresses oxidativo e proteico, podem contribuir para um futuro risco de doenças cardiovasculares.

A associação entre lesões musculares com estresse oxidativo também foi verificada entre atletas halterofilistas em treinamento intenso<sup>23</sup>. Nesse caso, a produção de radicais livres é justificada pelo mecanismo de reperfusão isquêmica, na qual contrações musculares cíclicas (característica do treinamento de força) levam o tecido muscular à hipoxia e, logo depois, a uma reoxigenação no seu relaxamento. Nesse caso, os equivalentes reduzidos acumulam-se dentro da cadeia de transportes de elétrons mitocondrial que, quando reoxigenada, provoca reduções, possivelmente de oxigênio<sup>3</sup>.

Exercícios excêntricos repetitivos também provocam uma reação inflamatória em resposta ao estiramento muscular, levando à liberação de células de defesa (neutrófilos). No processo inflamatório inicial, restos celulares são removidos pelos neutrófilos, logo, as células satélites iniciam a regeneração do tecido lesionado. A ativação e a invasão de neutrófilos juntamente com a fagocitose celular provocam a liberação de espécies reativas de oxigênio e proteases, reduzindo o oxigênio molecular a radical superóxido, o que pode aumentar a área afetada, atrapalhando sua recuperação, através de um dano secundário<sup>10</sup>.

Ogonovszky *et al.*<sup>17</sup> testaram o efeito nas peroxidações lipídica (analisado pela dosagem de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico [TBARS, *thiobarbituric acid reactive substances*]), proteica e de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) celular (8-hidroxidesoxiguanosina) e sistema antioxidante (glutathione peroxidase, glutathione reduzida e superóxido dismutase) em diferentes intensidades (moderada, extenuante e sobrecarga) em ratos. Os autores concluíram que durante a sobrecarga de exercício ocorreu um dano oxidativo do núcleo de DNA, apesar de não ter prejudicado lipídios e proteínas.

Uma lesão muscular mecânica aguda resulta em um aumento na produção de radicais livres 24 h depois da lesão, aumentando também os níveis do sistema glutathione (glutathione reduzida,

redutase e peroxidase), segundo um estudo em coelhos<sup>24</sup>.

Schneider e Oliveira<sup>3</sup> ainda associam a produção de radicais livres durante o exercício a uma liberação de ácido araquidônico com o aumento das concentrações de cálcio, gerando o radical hidroxila e também a formação de peroxinitrito (radicais do óxido nítrico formados em hipoxia combinados com o superóxido), um poderoso oxidante.

Aguiló *et al.*<sup>25</sup> comprovaram que ciclismo em montanhas induziu estresse oxidativo, indicado pela elevação de glutathione sanguínea oxidada e ácido úrico, e ocasionou mudanças das atividades das enzimas antioxidantes, comprovando a formação de radicais livres induzidos pelo exercício.

Em um estudo feito com atletas de *hill race* (corrida descendo montanhas), Simpson<sup>26</sup> concluiu que os atletas tiveram níveis de estresse oxidativo, dor e lesões musculares aumentados em função da competição, porém, nenhuma evidência de resposta imune foi constatada.

Apesar do aumento da capacidade antioxidante de combater o radical peróxido no plasma em maratonistas treinados, este aumento não foi suficiente para prevenir o aumento da suscetibilidade de oxidação de LDL 4 dias depois da prova<sup>27</sup>.

## ► Sistema de defesa antioxidante

O organismo possui substâncias capazes de neutralizar os efeitos deletérios dos radicais livres que são chamadas de sistema antioxidante de defesa, responsáveis pela proteção celular contra o estresse oxidativo<sup>28</sup>. Existe uma grande variedade de substâncias antioxidantes que podem ser classificadas em enzimáticas e não enzimáticas<sup>3</sup>.

Dentre as enzimáticas, destacam-se a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase. O sistema não enzimático é dividido em compostos sintetizados pelo organismo, como ceruloplasmina, bilirrubina, hormônios sexuais, melatonina, coenzima Q e ácido úrico, e compostos ingeridos através da alimentação, como ácido ascórbico, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), betacaroteno e fenóis de plantas (flavonoides)<sup>3</sup>.

## ■ Vitaminas antioxidantes

Vitaminas e minerais são nutrientes essenciais, não podendo ser sintetizados pelo corpo humano, logo, devem ser obtidos através da alimentação. Vários antioxidantes provenientes da dieta podem ser adquiridos com uma dieta balanceada contendo frutas, vegetais, chá-verde, vinho ou suco de uva, oleaginosas e óleos essenciais. Contudo, a prática de suplementação antioxidante é bem difundida e comum no meio esportivo.

Watson *et al.*<sup>29</sup> determinaram o efeito da restrição de antioxidantes provenientes da dieta no estresse oxidativo, na defesa antioxidante e na *performance* em atletas. Foram analisados 17 atletas, os quais foram submetidos a dois tipos diferentes de exercícios, um durante a dieta habitual rica em antioxidantes e outro depois de 2 semanas de restrição dietética de antioxidantes. A dieta restrita em antioxidantes resultou em um aumento da peroxidação lipídica ( $F_2$ -isoprostana), logo, de estresse oxidativo, e aumentou a percepção de desgaste físico, concluindo-se que atletas que se submetem a exercícios extenuantes acima de 40 min necessitam de uma maior ingestão de antioxidantes, que pode ser alcançada com uma dieta balanceada. Não consideram válida a suplementação, exceto naqueles atletas que conhecidamente seguem uma dieta pobre em antioxidante por um longo período de tempo.

## Vitamina E

A vitamina E é considerada um poderoso antioxidante devido à sua capacidade de agir diretamente sobre as espécies reativas de oxigênio, prevenindo a lipoperoxidação<sup>30</sup>.

Por causa da sua solubilidade em lipídios, a vitamina E está frequentemente associada a estruturas ricas em lipídios como mitocôndria, retículo sarcoplasmático e membranas plasmáticas. Age convertendo os radicais superóxido, hidroxila e peroxila em espécies menos reativas. Essa interação resulta em uma queda da eficiência da vitamina E e em formação de um radical próprio. Este radical pode ser reciclado com a ajuda de outros antioxidantes, como glutathione, vitamina C, ácido  $\alpha$ -lipoico, sendo a ação da vitamina E sinergicamente conectada a outros antioxidantes<sup>16</sup>.

A vitamina E pode melhorar o desenvolvimento de condrócitos, promovendo uma proteção contra radicais livres associados a artrites, e possui ação anti-inflamatória na cartilagem articular<sup>31</sup>.

Estudos em ratos mostraram que a deficiência de vitamina E estava associada a maiores níveis de peroxidação lipídica (verificado pelas concentrações de malondialdeído)<sup>30</sup>, no entanto, a suplementação com vitamina E apenas atenuou a lesão muscular em ratos submetidos a exercícios de corrida em esteira<sup>32</sup>, o que não ocorreu em ratos submetidos a exercícios excêntricos (caminhada em ladeira)<sup>33</sup>.

Em humanos, Aguiló *et al.*<sup>25</sup> verificaram que a vitamina E endógena alcançou altas concentrações plasmáticas imediatamente após uma sessão de exercício exaustivo em ciclistas (171 km), retornando às concentrações basais nas 3 h seguintes, evidenciando a sua utilização específica contra o aumento da produção de radicais livres durante a recuperação muscular.

Meydani *et al.*<sup>34</sup> reafirmaram o efeito antioxidante protetor da vitamina E em um estudo duplo-cego, no qual indivíduos sedentários expostos a exercícios extenuantes e suplementados com 800 UI de vitamina E conseguiram se proteger contra os males do estresse oxidativo provocado pelo exercício.

Ciclistas treinados que receberam 400 UI de vitamina E por dia durante 2 semanas tiveram melhor proteção antioxidante (menor oxidação lipídica/malondialdeído) depois de submetidos a testes ergométricos a 70% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx)<sup>35</sup>.

A vitamina E também se mostrou benéfica em reduzir os índices de lesão muscular (desidrogenase láctica [DHL] e CK) em corredores suplementados com 1.200 UI de  $\alpha$ -tocoferol durante 4 semanas anteriores a 6 dias consecutivos de treinamento extenuante<sup>36</sup>.

McAnulty *et al.*<sup>37</sup>, entretanto, concluíram que grandes doses de vitamina E durante um tempo prolongado (800 UI por 2 meses) não promovem ação antioxidante ou resposta imune em triatletas, propiciando uma ação pró-oxidante durante o exercício intenso.

Altas doses de vitamina E combinadas com alto estresse oxidativo podem criar radicais de  $\alpha$ -tocoferol que podem iniciar um processo de peroxidação lipídica. Durante um estado de equilíbrio, esses radicais são inibidos por outros antioxidantes como vitamina C. Logo, uma suplementação única de um antioxidante pode provocar um desequilíbrio do sistema antioxidante, criando um estado pró-oxidante<sup>37</sup>.

Os resultados obtidos pelos estudos mostraram diferentes resultados (Quadro 20.1). Ao que parece, a suplementação (400 a 800 UI) por curto tempo (até 4 semanas) mostrou-se efetiva na diminuição da peroxidação lipídica e sobre os índices de lesões musculares. No entanto, a suplementação de vitamina E (800 UI) por maior tempo (dois meses) mostrou efeito oposto.

A utilização da vitamina E na proteção oxidante no exercício está bem documentada, assim

como o aumento do estresse oxidativo na sua deficiência. Logo, uma alimentação rica nesse nutriente faz-se necessária para prevenir lesões de estresse oxidativo. Mas novos estudos são necessários para determinar se a sua suplementação é realmente necessária, além de dosagem e tempo ideais de suplementação.

Vitamina C

A vitamina C (ácido ascórbico) é hidrofílica, ou seja, desenvolve suas funções melhor em meios aquosos. Seu papel antioxidante é importante para “limpar” os radicais superóxido, hidroxila e hidroperóxidos lipídicos. Além disso, é capaz de reciclar a vitamina E, formando um radical de vitamina C reduzida que é reciclado pelo dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide*) semiascorbil redutase ou células tióis, como glutatona e ácido di-hidrolipoico<sup>16</sup>.

O ácido ascórbico estimula também a síntese do colágeno e, modestamente, estimula a síntese da *aggrecan* (proteoglicana presente na cartilagem). A síntese de proteoglicanas sulfuradas está significativamente aumentada na presença de ácido ascórbico, assim, a vitamina C tem um efeito protetor na degeneração da cartilagem e regenerador, evitando seu enfraquecimento<sup>6,31</sup>.

A suplementação de 400 mg de vitamina C por 21 dias anteriormente a 7 dias de exercício excêntrico (*step*) foi capaz de ter um efeito protetor contra a lesão muscular em homens fisicamente ativos, diferentemente da vitamina E (400 mg)<sup>38</sup>.

Thompson *et al.*<sup>39</sup> estudaram o efeito da suplementação de vitamina C no processo de recuperação muscular após séries de exercícios de corrida além do costume habitual em 16 indivíduos divididos em grupos suplementado e placebo. O grupo suplementado utilizou 200 mg de vitamina C 2 vezes/dia durante 2 semanas e foi submetido a 14 dias de corrida intensa após o início da suplementação. O valor da CK não foi afetado nesse grupo. Os valores plasmáticos de interleucina-6 aumentaram em ambos os grupos imediatamente depois do exercício, porém, o grupo suplementado teve um aumento significativamente menor ( $p < 0,05$ ) que o grupo não suplementado, mostrando um benefício modesto da suplementação de vitamina C na recuperação de exercícios fora do habitual.

QUADRO 20.1		Resposta da suplementação de vitamina E no estresse oxidativo em seres humanos.		
Estudo	n	Grupo	Protocolo	Resultados
Meydani <i>et al.</i> <sup>34</sup>	21	Sedentários submetidos a corrida	800 UI por 48 dias	Menor secreção urinária de TBARS
Bryant <i>et al.</i> <sup>35</sup>	7	Ciclistas treinados	400 UI por 2 semanas	Diminuição na lipoperoxidação
Itoh <i>et al.</i> <sup>36</sup>	14	Corredores treinados	1.200 UI por 4 semanas	Reduziu índices de lesão muscular

TBARS = substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Grandes doses de ácido ascórbico são capazes de exercer ações pró-oxidantes na presença de metais de transição como  $\text{Fe}^{3+}$  ou  $\text{Cu}^{2+}$ , conhecidos produtores de radicais livres<sup>40</sup>. Bryant *et al.*<sup>35</sup> observaram peroxidação lipídica (malondialdeído) em ciclistas suplementados com 1 g de vitamina C anteriormente a um exercício intenso e nenhuma melhora de *performance*.

O Quadro 20.2 apresenta um breve resumo dos trabalhos supracitados. A vitamina C usada isoladamente não demonstrou muitos resultados positivos ou significativos na proteção antioxidante durante o exercício. As altas doses utilizadas podem responder por sua ação pró-oxidante, enquanto a dosagem única pode ter contribuído pela falta de resultados favoráveis, visto que sua absorção é diminuída.

Rokitzki *et al.*<sup>41</sup> suplementaram maratonistas com  $\alpha$ -tocoferol (400 UI) e ácido ascórbico (200 mg) durante 4 semanas e meia, anteriormente a uma prova, e obtiveram uma redução da CK sanguínea, um marcador de lesão muscular, depois do exercício intenso.

A suplementação de 1.000 mg de vitamina C e 300 mg de acetato de RRR- $\alpha$ -tocoferol durante 6 semanas em ultramaratonistas (50 km) preveniu a lipoperoxidação provocada pelo exercício, mas não teve influência em marcadores de inflamação e lesões musculares<sup>42,43</sup>.

No estudo de Petersen *et al.*<sup>44</sup>, 20 corredores treinados divididos em grupos suplementado e placebo foram submetidos a uma série de exercício excêntrico e extenuante (*downhill* a 75% do  $\text{VO}_2$  máx) de 90 min. A suplementação com 500 mg de vitamina C e 400 mg de vitamina E, 14 dias antes e 7 dias depois dessa série, não foi capaz de diminuir a resposta inflamatória (interleucina-6 [IL-6] e interleucina-1 [IL-1]) e a lesão muscular (CK).

Dawson *et al.*<sup>45</sup> concluíram que a suplementação de vitaminas C e E (500 mg e 1.000 UI por dia, respectivamente) durante 4 semanas não reduziu os índices bioquímicos ou estruturais (biopsia) de lesão muscular em corredores experientes depois de uma meia maratona.

Estudos com a adição de betacaroteno para promover proteção antioxidante também são comuns. Em 2002 e 2006, Tauler *et al.*<sup>46,47</sup> suplementaram atletas de *endurance* com 500 mg de vitamina E e 30 mg de betacaroteno por dia durante 75 dias e mais 15 dias adicionando 1 g de vitamina C. Em comparação com placebo, o estudo concluiu que a suplementação antioxidante melhorou a atividade das enzimas superóxido dismutase e catalase em neutrófilos e a resposta antioxidante em linfócitos durante treinamento e exercícios agudos. Nos eritrócitos, uma adaptação das enzimas antioxidantes ao treinamento foi mais importante que o efeito antioxidante da suplementação.

A influência da suplementação antioxidante na resposta imune em exercícios de longa duração foi testada em 12 atletas de *endurance* (homens e mulheres). Depois de 3 semanas recebendo um complexo de vitaminas e minerais de acordo com a recomendação diária, receberam durante 7 dias 18 mg de caroteno, 900 mg de vitamina C e 90 mg de vitamina E ou placebo e realizaram 2 h de corrida em esteira a 65% do  $\text{VO}_2$  máx. As concentrações plasmáticas de vitaminas C e E e caroteno aumentaram significativamente depois do exercício no grupo suplementado e a explosão oxidativa de neutrófilos (superóxido dismutase [SOD] e glutatona) foi significativamente maior no grupo placebo<sup>48</sup>.



Verificando-se o Quadro 20.3, observa-se que os estudos que utilizaram um *mix* de vitaminas antioxidantes (E, C e betacaroteno) mostraram melhores resultados sobre a capacidade antioxidante da célula, mas não foram avaliados os indicadores de lesão muscular. Dos estudos que associaram vitaminas C e E, apenas um apresentou resultado satisfatório sobre a redução de indicadores de lesão muscular<sup>41</sup>. Vale lembrar que esse foi o único estudo que utilizou menores quantidades de vitamina C (200 mg/dia). Possivelmente seja necessário que o protocolo de suplementação considere uma associação das três vitaminas antioxidantes e que suas dosagens sejam oferecidas de maneira fracionada ao longo do dia.

Flavonoides

Flavonoides são uma grande família de difenilpropanos (incluindo: flavonas, isoflavonas, catequinas, antocianinas) encontrados em frutas, chocolate, café, chás, vinho e suco de uva<sup>49</sup>. Estão relacionados a inúmeras atividades biológicas, como inibição de enzimas anti-inflamatórias, ações antitumorais, antivirais, antimutação, anti-isquêmicas e antialérgicas por serem poderosos antioxidantes com a capacidade de extinguir radicais peróxido de hidrogênio, hidroxila e superóxido<sup>16</sup> em ambientes lipossolúveis e hidrossolúveis, já que sua estrutura química propicia esta atuação<sup>49</sup>.

O flavonoide presente no limão, a eriocitrina (eriodictiol 7-O-rutinosídeo), foi capaz de suprimir a lesão oxidativa induzida pelo exercício em ratos, controlando o sistema glutatona de defesa antioxidante<sup>50</sup>.

Evans *et al.*<sup>51</sup> encontraram um efeito positivo no consumo de chá-verde, rico em flavonoides, em especial o epigallocatequina galato, em ratos. Os autores observaram uma redução significativa nos níveis séricos de CK nos ratos cuja dieta incluía extrato de chá-verde, indicando redução nos danos musculares.

QUADRO 20.2		Resposta da suplementação de vitamina C no estresse oxidativo em seres humanos.		
Estudo	n	Grupo	Protocolo	Resultados
Bryant <i>et al.</i> <sup>35</sup>	7	Ciclistas treinados	1 g por 2 semanas	Lesão celular; nenhuma melhora de <i>performance</i>
Thompson <i>et al.</i> <sup>39</sup>	9	Homens ativos submetidos à corrida	1g, 2 h antes do exercício	Nenhum efeito benéfico
Jakeman e Maxwell <sup>38</sup>	24	Homens ativos submetidos a <i>boxstepping</i>	400 mg por 21 dias	Proteção contra lesão induzida por exercícios excêntricos
Thompson <i>et al.</i> <sup>39</sup>	16	Homens ativos submetidos a corrida	200 mg, 2 vezes/dia durante 2 semanas	Efeitos modestos na recuperação; diminuição de malondialdeído (não significativa)



Estudo	n	Grupo	Protocolo	Resultados
Mastaloudis <i>et al.</i> <sup>42</sup>	22	Corredores treinados	Vitaminas E (300 mg) e C (1 g) por 6 semanas	Nenhum efeito em lesão muscular ou recuperação; preveniu lipoperoxidação
Dawson <i>et al.</i> <sup>45</sup>	15	Corredores treinados	Vitaminas C (500 mg) e E (1.000 UI) por 4 semanas	Não reduziu os níveis de lesão muscular
Rokitzki <i>et al.</i> <sup>41</sup>	24	Corredores treinados	Vitaminas E (400 UI) e C (200 mg) por 4,5 semanas	Redução da creatinocinase
Tauler <i>et al.</i> <sup>46,47</sup>	15	Indivíduos treinados	Vitaminas E (500 mg) e A (30 mg) por 90 dias e 15 restantes + 1 g de vitamina C	Melhorou a atividade das enzimas superóxido dismutase e catalase em neutrófilos e melhorou a resposta antioxidante em linfócitos
Robson <i>et al.</i> <sup>48</sup>	12	Indivíduos treinados de corrida em longa distância	Vitaminas A (18 mg), C (900 mg) e E (90 mg) por 1 semana	Menor explosão oxidativa de neutrófilos
Petersen <i>et al.</i> <sup>44</sup>	20	Indivíduos treinados	Vitaminas C (500 mg) e E (400 mg) por 14 dias antes de exercício extenuante e 7 dias depois	Nenhuma influência na resposta de citocinas, enzimas musculares e linfócitos

A administração de 100 mg/kg de extrato de ginseng, rico em flavonoides, em ratos, diminuiu a geração de radicais livres no músculo esquelético independentemente do tipo de fibra muscular, depois do estresse oxidativo induzido pelo exercício extenuante<sup>52</sup>.

Em humanos, um estudo feito em atletas expostos a exercícios físicos extenuantes, uma bebida achocolatada rica em flavan-3-ol foi capaz de diminuir os níveis plasmáticos de F<sub>2</sub>-isoprostana, evitando, assim, a peroxidação lipídica<sup>53</sup>.

Em um estudo sobre a eficácia da *blueberry* (mirtilo, rico em polifenóis, 150 g) em relação à vitamina C (1.250 mg), consumidas durante 7 dias por voluntários submetidos a exercícios físicos em altas temperaturas e umidade, indicou-se um benefício em consumir *blueberry* em relação à vitamina C na redução significativa de produção de radicais livres. A peroxidação

lipídica (F<sub>2</sub>-isoprostana) provocada pelo exercício físico não foi evitada em ambos os casos<sup>54</sup>.

O'Byrne *et al.*<sup>49</sup> confirmou em humanos o efeito antioxidante significativo de 10 mL de suco de uva rico em flavonoides, por meio da diminuição da taxa de oxidação da LDL e redução de oxidação proteica. Efeito similar também foi obtido com a suplementação de 400 UI de  $\alpha$ -tocoferol, no entanto, o suco obteve uma redução significativamente maior na oxidação proteica em relação à vitamina E, ambos durante 2 semanas.

O uso de alimentos ricos em flavonoides pode ser considerado uma arma útil na prevenção de lesões celulares, com bons resultados, afirmando-se sua eficácia em reduzir a formação de radicais livres.

## Ubiquinona

A coenzima Q10 (Co-Q10) é uma vitamina-símile lipossolúvel comumente conhecida como ubiquinona, Co-Q10 e vitamina Q10. Essa substância está envolvida na transferência de elétrons na cadeia mitocondrial, cuja principal função é a produção de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Portanto, é essencial em várias atividades relacionadas ao metabolismo energético<sup>55</sup>.

A ubiquinona é o único lipídio endogenamente sintetizado que apresenta função redox. Essa propriedade é a chave para as funções que desempenha no organismo; sua capacidade redox na mitocôndria está ligada à transferência de energia e como um antioxidante essencial<sup>55</sup>. Embora de forma diferenciada e bem específica, é biossintetizada por todas as células, o que a torna o maior constituinte da membrana mitocondrial interna, membrana do complexo de Golgi e membrana dos lisossomos<sup>55</sup>. Por outro lado, apenas poucas moléculas são encontradas na membrana da LDL. Essa variação na distribuição sugere funções diferentes para diferentes membranas biológicas. A ubiquinona ingerida como suplemento alimentar distribui-se principalmente entre o fígado e o plasma sanguíneo, não sendo absorvida pelas membranas com concentração elevada desta substância<sup>56</sup>.

Estudos indicam que a administração de suplementos de ubiquinona possui efeito benéfico no tratamento de doenças do coração, degeneração muscular e outras doenças degenerativas<sup>36</sup> e em alguns atletas em fase de treinamento intenso<sup>16</sup>.

Além da sua utilização para o tratamento de doenças, a Co-Q10 vem sendo comercializada como um suplemento dietético na melhora da função cardíaca, na capacidade antioxidante, no retardo do envelhecimento, na melhora do sistema imune e favorecendo a *performance* física de resistência<sup>57</sup>. Com base no conhecimento atual da sua função e de algumas evidências de deficiência durante treinamento intenso, a suplementação de Co-Q10 em grupos de atletas ainda apresenta um número limitado de estudos, principalmente no que diz respeito à melhora da *performance*<sup>58,59</sup>, à redução do dano oxidativo aos tecidos<sup>60</sup> ou ao processo de recuperação após o exercício<sup>16,59</sup>.

Como descrito anteriormente, CK e DHL plasmáticas são utilizadas como marcadores de dano celular. Um estudo com ratos observou que as concentrações plasmáticas de CK e DHL aumentaram no grupo-controle, mas não no grupo suplementado com Co-Q10 após 90 min de corrida em esteira em descida. Isso indicou um efeito protetor da Co-Q10 no dano muscular induzido pelo exercício<sup>61</sup>.

Um estudo duplo-cego, controlado com placebo, realizado com 37 corredores de maratona, avaliou o efeito da suplementação combinada de Co-Q10 com vitamina (90 mg de Co-Q10 e 13,5

mg de vitamina E) 3 semanas antes de uma corrida de maratona. O grupo suplementado apresentou melhor capacidade antioxidante do plasma, mas não se produziu qualquer efeito sobre a peroxidação lipídica ou dano muscular induzido pelo exercício intenso (avaliado pelas concentrações de CK e DHL)<sup>60</sup>. Com um protocolo muito semelhante ao do estudo anterior, Burstein *et al.*<sup>62</sup> suplementaram jovens saudáveis em treinamento com 150 mg/dia de Co-Q10 por 14 semanas. No final desse período, os voluntários foram submetidos a 45 km de caminhada. Tanto o grupo suplementado (n = 26) quanto o placebo (n = 25) apresentaram altas concentrações de CK, porém, sem diferenças significativas.

Em termos gerais, não se pode afirmar que a suplementação de Co-Q10 tenha efeitos significantes sobre o desempenho de atletas ou no dano oxidativo celular provocado por exercícios extenuantes, a não ser que estes apresentem alguma deficiência deste nutriente.

### **Minerais e defesa antioxidante**

Os minerais têm um papel importante, porém indireto na defesa antioxidante, pois são constituintes de importantes enzimas antioxidantes, agindo como cofatores<sup>16</sup> (Quadro 20.4).

Soares *et al.*<sup>63</sup> investigaram a relação entre a deficiência de selênio e as atividades de enzimas sensíveis ao estresse oxidativo, aminolevulinato desidrogenase, succinato desidrogenase e DHL em ratos submetidos a 8 semanas de treinamento de natação (60 min, 4 vezes/semana). Dois grupos, um recebendo dieta basal com 1 ppm de selênio e o outro recebendo 40 ppm, foram divididos em sedentários e treinados. O exercício físico associado à deficiência de selênio pode inibir a produção das enzimas aminolevulinato desidrogenase e succinato desidrogenase, mas não a da DHL.

A deficiência de selênio está associada também à degeneração de ácidos nucleicos e retículo endoplasmático de condrócitos<sup>31</sup>.

Os estudos que analisaram sua suplementação, entretanto, não obtiveram bons resultados. Para avaliar o efeito da suplementação de selênio no estresse oxidativo pós-exercício em adultos, Savory *et al.*<sup>64</sup> realizaram um estudo duplo-cego no qual suplementaram um grupo com selênio por 3 semanas e outro com placebo. A suplementação de selênio não teve efeito adicional sobre a SOD, a glutathione eritrocitária e o estado antioxidante total.

Níveis baixos de zinco foram encontrados em pacientes com osteoartrites. As suas propriedades anti-inflamatória e antioxidante podem ser a razão para tal resultado<sup>31</sup>. É um importante componente da metaloprotease presente na matriz e liga o colágeno e pró-colágenos às proteínas da matriz<sup>6</sup>. Goggs *et al.*<sup>6</sup> também relatam a deficiência de zinco, magnésio, selênio e cobre relacionada a artropatias.

A ingestão adequada de minerais faz-se muito importante. O exercício físico intenso, principalmente em altas temperaturas e umidade, provoca perda de minerais pela sudorese e esta não é considerada quando utilizamos as recomendações, que são as mesmas para indivíduos sedentários<sup>65</sup>. O zinco, por exemplo, normalmente é perdido através do intestino (0,5 a 3 mg/dia) e da pele (0,5 mg/dia) e, em esportes aquáticos, dependendo do tempo de permanência do atleta na água, este valor pode duplicar. Além disso, a excreção urinária desse mineral pelo atleta pode aumentar em resposta ao exercício prolongado<sup>28</sup>.

O cobre serve de cofator em várias enzimas antioxidantes localizadas na cartilagem e em outros tecidos, como superóxido dismutase, citocromo oxidase e lisil oxidase, que é requerida para a formação de piridinolinas que atuam como interligadores (*cross-links*) nos colágenos de

tipos I, II e III<sup>6</sup>.

Devemos levar em consideração que as deficiências desses minerais podem diminuir a capacidade de suas respectivas enzimas de combater os efeitos deletérios das espécies reativas de oxigênio<sup>16</sup>. Por isso, o consumo de alimentos ricos nesses minerais deve ser estimulado. São necessários mais estudos na área esportiva relacionando a suplementação desses minerais e a melhora do sistema antioxidante para se determinar a eficácia de sua suplementação sobre as lesões musculares.

► **Estratégias nutricionais**

■ **Macronutrientes**

O treinamento e a competição extenuantes podem provocar estresse oxidativo e imunossupressão em atletas, podendo estar relacionados com o estresse psicológico, ao meio externo e à má nutrição<sup>65</sup>. Logo, atletas com deficiências nutricionais estão suscetíveis à queda de desempenho.

Essas carências alteram o sistema imune, aumentam o risco de infecções, principalmente do trato respiratório, além de lesões teciduais, piorando sua gravidade<sup>65</sup>. Geralmente, atletas são orientados a terem uma alimentação balanceada o suficiente para cobrir seus gastos energéticos. A quantidade de macronutrientes deve ser ajustada para evitar um desequilíbrio que, mesmo atingindo os requerimentos energéticos, pode propiciar a queda de desempenho<sup>65</sup>.

Carboidratos devem constituir pelo menos 60% do total energético consumido por atletas. O recomendado é um consumo diário de 8 a 10 g de carboidrato/kg de peso corporal para atletas que treinam mais de 2 h por dia<sup>65</sup>.

QUADRO 20.4		Minerais cofatores de enzimas antioxidantes <sup>16</sup> .
Mineral	Cofator	Função
Cobre	CuZn-superóxido dismutase	Combate o radical superóxido
Ferro	Catalase	Atua na decomposição do peróxido de hidrogênio
Manganês	Mn-superóxido dismutase	Combate o radical superóxido
Selênio	Glutathione peroxidase	Atua na decomposição do peróxido de hidrogênio
Zinco	CuZn-superóxido dismutase	Combate o radical superóxido

Carboidratos simples, incluindo glicose, fornecem fontes de energia rápida para condrócitos e esqueletos de carbono envolvidos na biossíntese de proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e polissacarídeos complexos. Na cartilagem, a glicose e outras hexoses servem de construtores de glicoproteínas e glicosaminaglicanas que, além de participarem estruturalmente da formação da matriz extracelular da cartilagem, possuem funções adesivas e informativas<sup>6</sup>.

O requerimento de proteínas para atletas é aproximadamente o dobro comparado ao da população sedentária<sup>65</sup>. As recomendações de proteína variam de 1,2 a 1,4 g/kg de peso corporal por dia para atletas de *endurance* e de 1,6 a 1,8 g/kg de peso corporal por dia para atletas de contrarresistência<sup>4</sup>.

As proteínas participam tanto da estrutura muscular quanto da captação e no metabolismo de aminoácidos, no metabolismo dos condrócitos e na estrutura da cartilagem<sup>6</sup>.

A ingestão de 20 a 25% de lipídios do valor energético total contribui para o fornecimento de energia, vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais<sup>4</sup>, os quais são componentes das membranas celulares envolvidas em transporte de lipídios e servem de precursores dos hormônios da família dos eucosanoides que regulam a resposta inflamatória<sup>6</sup>.

Ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 (números referentes à localização da dupla ligação do átomo de carbono na extremidade distal da cadeia) levam à produção de eucosanoides e acredita-se que uma maior proporção de ácidos graxos ômega-6 promova a produção de resposta de prostaglandinas inflamatórias, leucotrienos e tromboquixanos. Particularmente, ácidos araquidônicos são precursores de eucosanoides pró-inflamatórios, enquanto o ômega-3 tem um potencial anti-inflamatório e terapêutico, reduzindo a carga pró-inflamatória de eucosanoides e regulando os mediadores inflamatórios e os fatores catabólicos envolvidos na degeneração da cartilagem<sup>6</sup>.

O uso do ômega-3 para prevenção de doenças cardíacas<sup>66</sup> e os benefícios desta suplementação para diminuição da inflamação em pacientes com distúrbios articulares<sup>6</sup> já é amplamente difundido, porém, seu uso para prevenção e melhora na recuperação de lesões musculares foi pouco estudado e não traz resultados consistentes<sup>67-69</sup>.

Tartibian *et al.*<sup>67</sup> investigaram o efeito da suplementação com ácidos graxos ômega-3 (324 mg de ácido eicosapentaenoico [EPA, *eicosapentaenoic acid*] e 216 mg de ácido docosaexaenoico [DHA, *docosahexaenoic acid*] por dia) ao longo de 30 dias antes e 48 h depois de um programa de exercícios excêntricos em indivíduos não treinados. Os autores observaram que no pós-exercício do grupo-controle houve um aumento significativo das concentrações de IL-6, CK e mioglobina em relação ao grupo experimental. Concluiu-se que a ingestão de ácidos graxos ômega-3 pode ser efetiva em amenizar os marcadores inflamatórios induzidos pelo exercício físico excêntrico.

No entanto, em estudo de Filaire *et al.*<sup>68</sup>, conduzido com atletas de judô submetidos a treinamento e suplementação com ácidos graxos ômega-3 (600 mg de EPA e 400 mg de DHA) durante 6 semanas, elevou-se significativamente o estresse oxidativo após uma sessão de treino intenso. Os autores consideram que a demanda oxidativa do treinamento intenso juntamente com a suplementação de ômega-3 induz a um estado inflamatório que pode propagar a peroxidação lipídica.

Já Lenn *et al.*<sup>69</sup>, associando dor muscular após o exercício intenso com resposta inflamatória, testaram a eficácia do ômega-3 em aliviar os sintomas em 22 indivíduos submetidos a um estresse muscular. Os indivíduos foram separados em três grupos e suplementados com 1,8 g de ômega-3

ou 120 mg de proteína isolada de soja ou placebo. Todos receberam 100 UI de vitamina E por 30 dias antes e durante a semana de teste. A inflamação muscular foi induzida por 50 contrações isocinéticas máximas e os parâmetros analisados foram cortisol, CK, IL-6, fator de necrose tumoral e malondialdeído, além da percepção de força, dor e circunferência do braço, antes, durante e depois dos testes. A dose suplementada não foi suficiente para reduzir significativamente a resposta inflamatória, logo, não houve melhora nas dores durante a recuperação muscular.

## ■ Alimentos antioxidantes

Antioxidantes provenientes da dieta, oferta adequada de macronutrientes e uma boa adaptação ao exercício podem fortalecer a defesa antioxidante<sup>2,6</sup>. No entanto, a necessidade de suplementação com vitaminas e minerais antioxidantes deve ser considerada<sup>38</sup>, dependendo dos hábitos nutricionais, do estilo de vida e da suscetibilidade genética para o estresse oxidativo de cada atleta<sup>11</sup>.

Uma boa forma de assegurar uma alimentação rica em antioxidantes é incentivar o consumo de frutas ricas em vitamina C, vegetais, principalmente os alaranjados (fontes de betacaroteno) e os verde-escuros, as oleaginosas, ricas em minerais antioxidantes, a vitamina E e os ácidos graxos essenciais, peixes de água profunda e cereais como a linhaça, ambos fontes de ômega-3. Deve-se ainda defender a ingestão adequada de carboidratos e de alimentos ricos em flavonoides, como suco de uva e chá-verde, combatendo, assim, o excesso de produção de radicais livres<sup>30,31</sup>.

Uma forma prática de suplementar atletas que muitas vezes não têm disponibilidade para se alimentar corretamente é sugerir o consumo de uma mistura de cereais (linhaça, gérmen de trigo, quinoa real), frutas (passas, damascos secos) e oleaginosas, como castanha-do-pará. Essa mistura é fonte de energia, carboidratos, fibras, vitaminas e minerais antioxidantes e ácidos graxos essenciais, podendo ser consumida sob frutas, batida com sucos, misturada a iogurtes de acordo com a necessidade individual.

## ■ Creatina

A ação da creatina de melhorar o desempenho em exercícios de repetição em altas intensidades já é amplamente divulgada. A creatina ocasiona um aumento de volume muscular através do aumento do conteúdo hídrico celular e consequente hipertrofia<sup>70</sup>.

Parte de um estudo desenvolvido por Kreider *et al.*<sup>71</sup> avaliou a incidência de lesões entre universitários atletas de futebol da National Collegiate Athletic Association (NCAA) durante 3 anos. Foram considerados não só o período de treinamento, mas também as competições. Os autores constataram que os usuários de creatina apresentavam menor incidência de lesões, estiramento e dores musculares do que aqueles que não faziam o uso, sugerindo a suplementação de creatina como um fator de proteção.

Outro estudo examinou o efeito da suplementação de creatina em maratonistas treinados na lesão e na inflamação musculares. Os níveis de CK, DHL, prostaglandina E<sub>2</sub> e fator de necrose tumoral alfa foram analisados depois de 5 dias de suplementação (quatro doses de 5 g de creatina + 15 g de maltodextrina por dia ou apenas maltodextrina) que antecederam uma corrida de 30 km. O grupo-controle apresentou altas taxas de inflamação e lesão muscular, enquanto o grupo que recebeu a creatina conseguiu evitar os efeitos prejudiciais de lesão e inflamação musculares depois de um exercício extenuante<sup>12</sup>.



Lawler *et al.*<sup>72</sup> sugerem que a creatina possa desempenhar uma função direta como antioxidante, na qual varre os radicais superóxido, peroxinitrito e ABTS<sup>+</sup> (3-etilbenzotiazolamina-6-sulfônico). Indiretamente, a creatina pode exercer uma ação antioxidante tanto por aumentar a disponibilidade do aminoácido arginina, que é um precursor do óxido nítrico, quanto por manter os níveis de ATP e fosfocreatina. A manutenção dos níveis de ATP evita o aumento de hipoxantina e impede a redução do pH intracelular promovido pelo aumento de íons H<sup>+</sup> dado pelo exercício intenso, diminuindo assim a possibilidade de íons de hidrogênio reagirem com peroxinitrito e formar o radical hidroxila, altamente tóxico<sup>55</sup>.

No entanto, mais estudos são necessários para avaliar o potencial da creatina em combater lesões em atletas.

## ■ **β-hidroxi-β-metilbutirato**

O β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB), metabólito da leucina também usado com o objetivo de hipertrofia, pode ter um papel em inibir lesão muscular e quebra proteica após exercícios extenuantes. Knitter *et al.*<sup>73</sup> estudaram os efeitos da suplementação de HMB sobre o dano muscular após uma corrida extenuante. Nesse estudo, os corredores receberam aleatoriamente 3 g/dia de HMB ou placebo e mantiveram o seu próprio treinamento por 6 semanas. Depois desse período, os corredores foram submetidos a uma corrida de 20 km. A suplementação de HMB resultou em uma diminuição dos marcadores CK e DHL.

A suplementação de HMB também foi descrita como redutora dos danos musculares associados a treinamento de força intenso. Durante um período de 4 semanas sob treinamento de força e suplementação de 3 g/dia, homens e mulheres apresentaram diminuição em 2% da CK, enquanto o grupo placebo (n = 36) apresentou aumento em 26% nas concentrações de CK<sup>74</sup>. Os resultados encontrados nesses estudos, bem como em outros<sup>71,75</sup>, sugerem que a suplementação de HMB minimiza os danos musculares decorrentes de repetidas sessões de exercícios intensos.

## ■ **Sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina**

Como já explicado anteriormente, a estrutura da matriz extracelular da cartilagem articular depende da resistência conferida à estrutura de colágeno e proteoglicanos, que é constituído de glicosaminoglicanos<sup>6</sup>. Suplementos contendo sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina estão sendo amplamente usados para o tratamento de doenças articulares e têm recebido muita atenção, devido aos seus efeitos benéficos durante a recuperação articular<sup>76</sup>.

O sulfato de glicosamina, extraído da casca dos crustáceos, é um aminomonossacarídeo, produzido pelo corpo humano pela combinação de glutamina e frutose pela ação enzimática da glicosamina sintetase. Esta age como principal nutriente formador e estimulante da síntese de glicosaminoglicanos, glicolipídios, glicoproteínas e ácido hialurônico (espinha dorsal dos proteoglicanos). Portanto, o papel biológico da glicosamina, principalmente na forma sulfurada, é de regeneração da matriz extracelular das cartilagens em processo degenerativo<sup>76</sup>.

Glicosamina é rapidamente incorporada à cartilagem articular depois da administração oral e parece ser efetiva também na atividade anti-inflamatória devido à inibição da síntese de óxido nítrico-NO (poderoso antioxidante) e à ação inibitória de enzimas maléficas à cartilagem, como a collagenase, a fosfolipase A2 e enzimas lisossomais<sup>6</sup>.

Sulfato de condroitina é um glicosaminoglicano monossulfatado que constitui a formação do

principal proteoglicano presente na cartilagem, o *aggrecan*. É encontrado na cartilagem bovina e de vitelo e possui propriedades condroprotetoras, inibindo as enzimas de degradação da cartilagem e condroestimuladoras, aumentando a síntese de proteoglicanos pelos condrócitos, possui ação anti-inflamatória, reduzindo a infiltração de macrófagos e neutrófilos e estimula a síntese de ácido hialurônico e líquido sinovial, que aumentam a viscosidade nas articulações. Sua hidratação tem importante papel na produção de pressão osmótica que expande a matriz e confere tensão à rede de fibras de colágeno. A combinação de sulfato de condroitina e sulfato de glicosamina parece ser mais efetiva do que quando usados separadamente, sugerindo que estas substâncias possam agir sinergicamente<sup>6,31</sup>.

Em um estudo com ratos, foi avaliado o efeito da suplementação de sulfato de condroitina e glicosamina (administrados em forma de barra nutricional) sobre a inflamação. Foram utilizados como marcadores da inflamação interleucina-1 $\beta$  (IL- $\beta$ ) e metaloprotease-9. A suplementação constituía-se em 1,2 g/kg de peso corporal de sulfato de condroitina e 1,5 g/kg de glicosamina por 25 dias anteriores à estimulação da inflamação na cartilagem. Essa combinação diminuiu os níveis dos indicadores de inflamação e parâmetros histológicos, reduzindo o desenvolvimento da artrite<sup>77</sup>.

Chan *et al.*<sup>78</sup> analisaram concentrações fisiológicas de sulfato de condroitina e glicosamina na expressão gênica e síntese de óxido nítrico, em cartilagem bovina. Concentrações relevantes de glicosamina e sulfato de condroitina foram capazes de regular a expressão gênica e diminuir a síntese de NO e prostaglandina E<sub>2</sub> significativamente, confirmando suas propriedades anti-inflamatórias.

Em humanos, um estudo analisou o efeito da suplementação de glicosamina (1.500 mg/dia), sulfato de condroitina (1.200 mg/dia) e metilsulfonilmetano (900 mg/dia) ou placebo na atenuação dos sintomas de dor e aumento da capacidade funcional em mulheres com osteoartrite no joelho. Houve uma tendência ( $p < 0,08$ ) para uma maior capacidade aeróbica funcional no grupo suplementado, sugerindo que a suplementação afeta a percepção de dor no joelho<sup>79</sup>.

Contrariando os estudos anteriores, Braun *et al.*<sup>80</sup> não encontraram resultados positivos ao analisarem o efeito da suplementação com sulfato de condroitina (3,6 g/dia durante 14 dias antes do teste e nos 2 dias seguintes *versus* placebo) em diminuir os índices de lesão muscular (CK) e dor após exercício excêntrico fora do habitual.

As informações sobre as quantidades de glicosamina e sulfato de condroitina a serem suplementadas são limitadas, apesar de, rotineiramente, a dosagem prescrita e a maioria dos produtos vendidos comercialmente indicar 500 mg de glicosamina e 400 mg de sulfato de condroitina, 3 vezes/dia<sup>76</sup>. Maiores estudos são necessários para encontrar uma formulação adequada e segura na administração de tais substâncias, além de pesquisas no ramo esportivo.

Glicosamina e sulfato de condroitina podem ser úteis como tratamento complementar ao tratamento convencional das doenças da cartilagem, pois são substratos necessários para ressíntese da estrutura e função da cartilagem, no entanto, devido à falta de estudos clínicos bem projetados, sua utilização é controversa<sup>6</sup>.

## ► Considerações finais

Exercícios físicos extenuantes provocam um aumento na produção de radicais livres além do que o organismo pode combater através do sistema de defesa antioxidante, caracterizando o estresse

oxidativo. Uma vez instalado o estresse oxidativo, o indivíduo estará mais suscetível ao dano celular, favorecendo a fadiga muscular e lesões articulares e musculares.

Antioxidantes provenientes da dieta, uma oferta adequada de macronutrientes e uma boa adaptação ao exercício podem fortalecer a defesa antioxidante. A necessidade de uma suplementação de vitaminas e minerais antioxidantes deve ser considerada, dependendo dos hábitos nutricionais, estilo de vida e suscetibilidade genética para o estresse oxidativo individuais do atleta.

Várias pesquisas foram feitas para se estudar o efeito da suplementação com antioxidantes na proteção celular, com resultados diversos. A necessidade de uma padronização dos diferentes marcadores de estresse oxidativo e lesão celular, exercícios, indivíduos e dosagens faz-se necessária, já que estes diferem muito de estudo para estudo. Logo, nenhuma dose específica de suplementação antioxidante foi estabelecida, sendo necessários mais estudos para tal conclusão.

São necessários mais estudos na área esportiva para comprovar a eficácia da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na redução da peroxidação lipídica e marcadores de lesão muscular, mas o consumo de alimentos fontes deste lipídio devem ser incentivados devido aos seus inúmeros benefícios já comprovados.

O uso de flavonoides como protetores celulares tem um futuro promissor e alimentos ricos nestes componentes devem ser recomendados para um efeito profilático na ocorrência de lesões articulares e musculares.

Substâncias como sulfato de condroitina e glicosamina podem oferecer efeitos benéficos a pacientes com distúrbios da cartilagem, auxiliando o tratamento convencional, devendo ser usados cautelosamente, pois ainda são necessários mais estudos na área esportiva.

## ► Referências bibliográficas

1. Décombaz J. Nutrition and recovery of muscle energy stores after exercise. *Schw Zeitr Sport und Sporttrau.* 2003;51(1):31-8.
2. Scott KE, Rozenek K, Russo AC et al. 2003 Effects of delayed onset muscle soreness on selected physiological responses to submaximal running. *J Stren Cond Res.* Nov., 2003;17(4):652-8.
3. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esp.* Jul.-ago., 2004;10(4):308-13.
4. Ritjens GWM, Kuipers H, Adam JJ et al. Physiological, biochemical and psychological markers of strenuous training-induced fatigue. *Inter J Med.* 2005;26(1):16-26.
5. American Dietetic Association, American College of Sports Medicine, Dietitians of Canada. Joint position statement: Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(12):2130-45; *J Amer Diet Assoc.* 2000;12:1543-56; *Diet of Canada.* 2000;61:176-92.
6. Goggs R, Vaughan-Thomas A, Clegg PD et al. Nutraceutical therapies for degenerative joint diseases: a critical review. *Crit Rev Food Scien Nut.* Apr.-may, 2005;45(3):145-64.
7. Hebert S. Exame musculoesquelético. In: Herbert S et al. *Ortopedia e traumatologia: princípios e prática.* 3. ed. Porto alegre: Artmed; 2003. Cap. 1, p. 24-30.
8. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Músculo esquelético: estrutura e função. In: McArdle WD et al. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 18, p. 368-93. Original inglês.
9. Egri D, Battistella LR, Yoshinari N et al. A influência da prática de exercícios físicos sobre a cartilagem articular. *Rev Bras Reum.* Jan.-fev., 1999;39(1):41-4.

10. Toumi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *Brit J Sports Med.* Dec., 2003;37:284-6.
11. Pastre CM, Carvalho Filho G, Monteiro HL et al. Lesões desportivas na elite do atletismo brasileiro: estudo a partir de morbidade referida. *Rev Bras Med Esp.* Jan.-fev., 2005;11(1):43-7.
12. Santos RVT, Bassit RA, Caperuto EL et al. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30 km race. *Life Scien.* 2004;75(16):1917-24.
13. Souza MSCS. Epidemiologia e saúde: prevalência das lesões musculares esqueléticas (LME) esportivas em instituições cíveis e militares (Exército Brasileiro) da cidade de João Pessoa. *Rev Bras Ciên Mov.* 2004;12(1):45-50.
14. Laurino CFS. Lesões músculo esqueléticas no atletismo. *Rev Bras Ort. Set.*, 2000;34(9):364-8.
15. Palazzetti S, Richard MJ, Favier A et al. Overloaded training increases exercise-induced oxidative stress and damage. *Can J Appl Phys.* 2003;28(4):588-604.
16. Powers SK et al. Dietary antioxidants and exercise. *Journal of Sports Sciences.* 2004;22:81-4.
17. Ogonovszky H, Sasvári M, Dosek A et al. The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Can J Appl Phys.* Apr., 2005;30(2):186-95.
18. Radak Z, Taylor AW, Ohno H et al. Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immun Rev.* 2001;7:90-107.
19. Zoppi CC. Mecanismos moleculares sinalizadores da adaptação ao treinamento físico. *Rev Saú.* 2005;1(1):60-70.
20. Chevion S, Moran DS, Heled Y et al. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Nat Acad Scien United States of America.* 2003;100(9):5119-23.
21. Child RB, Wilkinson DM, Fallowfield JL et al. Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentration in response to a simulated half-marathon run. *Med Scien Sports Exerc.* Nov., 1998;30(11):1603-7.
22. Santos-Silva AS, Rebelo MI, Castro EM et al. Leukocyte activation, erythrocyte damage, lipid profile and oxidative stress imposed by high competition physical exercise in adolescents. *Clin Chim Acta.* 2001;306(1-2):119-26.
23. Liu ML, Bergholm R, Mäkimattila S et al. A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation *in vitro* and modifies plasma antioxidants. *Ame J Phy.* Jun., 1999;276(6 – pt. 1):1083-91.
24. Best TM, Fiebig R, Corr DT et al. Free radical activity, antioxidant enzyme, and glutathione changes with muscle stretch injury in rabbits. *J App Phy.* 1999;87:74-82.
25. Aguiló A, Tauler P, Fuentespina E et al. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Phy Behav.* 2005;84(1):1-7.
26. Simpson RJ. Immune alterations, lipid peroxidation, and muscle damage following a hill race. *Can J App Phy.* 2005;30(2):196-211.
27. Liu JF. Blood lipid peroxides and muscle damage increase following intensive resistance training of female weightlifters. *An of the New York Aca Scie.* 2005;1042:255-61.
28. Koury JC, Donangelo CM. Zinco estresse oxidativo e atividade física. *Rev Nutr.* Oct.-dec., 2003;16(4):433-41.
29. Watson TA, Callister R, Taylor RD et al. Antioxidant restriction and oxidative stress in short-duration exhaustive exercise. *Med Scien Sports Exerc.* 2005;37(1):63-71.
30. Coombes J, Rowell B, Dodd SL et al. Effects of vitamin E deficiency on fatigue and muscle contractile properties. *Eur J App Phys.* 2002;87(3):272-7.
31. Wang Y, Prentice LF, Vitetta L et al. The effect of nutritional supplements on osteoarthritis. *Alter Med Rev.* 2004;9(3).

32. Aoi W, Naito Y, Takanami Y et al. Oxidative stress and delayed-onset muscle damage after exercise. *Free Rad Biol Med.* 2004;37(4):480-7.
33. Warren JA et al. Elevated muscle vitamin E does not attenuate eccentric exercise-induced muscle injury. *J App Phys.* Jun., 1992;72(6):2168-75.
34. Meydani M et al. Protective effects of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Phys.* May, 1993;264(5 – pt. 2):992-8.
35. Bryant RJ, Ryder J, Martino P et al. Effects of vitamin E and C supplementation either alone or in combination on exercise-induced lipid peroxidation in trained cyclists. *J Stren Cond Res.* Nov., 2003;17(4):792-800.
36. Itoh H, Bryant RJ, Ryder J et al. Vitamin E supplementation attenuates leakage of enzymes following 6 successive days of running training. *Inter J Sports Med.* 2000;21(5):369-74.
37. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC et al. Effect of alfa-tocoferol supplementation on plasma homocystein and oxidative stress in highly trained athletes before and after exhaustive exercise. *J Bioch.* 2005;16(9):530-7.
38. Jakeman P, Maxell S. Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. *Euro J App Phy.* 1993;67(5):426-30.
39. Thompson D, Williams C, McGregor SJ et al. Prolonged vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Inter J Sport Nutr Exerc Met.* 2001;11(4):466-81.
40. Yu BP. Cellular defences against damage from reactive oxygen species. *Phys Rev.* Jan., 1994;74(1):139-62.
41. Rokitzki L et al. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiologica Scandinavica.* Jun., 1994;151(2):149-58.
42. Mastaloudis A, Logemann E, Sagredos AN et al. Antioxidants supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Rad Bio Med.* May, 2004;36(10):1329-41.
43. Mastaloudis A, Widrick JJ, Mastaloudis A et al. Antioxidants did not prevent muscle damage in response to an ultramarathon run. *Med Scien Sports Exerc.* Jan., 2006;38(1):72-80.
44. Petersen EW, Ostrowski K, Ibfelt T et al. Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise. *Am J Phys Cell Phys.* 2001;280:1570-5.
45. Dawson B, Henry GJ, Goodman D et al. Effect of vitamin C and E supplementation on biochemical and ultrastructural indices of muscle damage after a 21 km run. *Inter J Sports Med.* Jan., 2002;23(1):10-5.
46. Tauler P, Aquiló A, Fuentespina E et al. Diet supplementation with vitamin E, vitamin C and beta-carotene cocktail enhances basal neutrophil antioxidant enzymes in athletes. *Pflügers Archiv Euro J Phy.* Mar., 2002;443(5-6):791-7.
47. Tauler P, Aquiló A, Gimeno I et al. Response of blood cell antioxidant enzyme defences to antioxidant diet supplementation and to intense exercise. *Eur J Nutr.* Jun., 2006;45(4):187-95.
48. Robson PJ, Bouic PJ, Myburgh KH. Antioxidant supplementation enhances neutrophil oxidative burst in trained runners following prolonged exercise. *Inter J Sport Nutr Exerc Met.* Sep., 2003;13(3):369-81.
49. O'Byrne DJ, Devaraj DJ, Grundy SM et al. Comparison of the antioxidant affects of concord grape juice flavonoids alpha-tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *Amer J Clin Nutr.* 2002;76(6):1367-74.
50. Minato KI, Miyake Y, Fukumoto S et al. Lemon flavonoid, eriocitrin, suppresses exercise-induced oxidative damage in rat liver. *Life Scien.* Feb. 21, 2003;72(14):1609-16.
51. Evans NP et al. Green tea extract decreases muscle pathology and NF-kB immunostaining in regenerating muscle fibers of mdx mice. *Clin Nutr.* 2010;29:391-8.
52. Voces J, Call JA, Bassaganya-Tivera J et al. Ginseng administration protects skeletal muscle from oxidative

- stress induced by acute exercise in rats. *Braz J Med Biol Res.* Dec., 2004;37(12):1863-71.
53. Wiswedel I, Wiswedel I, Hirsch D et al. Flavonol-rich cocoa drink lowers plasma F2-isoprostane concentrations in humans. *Free Rad Bio Med.* 2004;37(3):411-21.
  54. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC et al. Consumption of blueberry polyphenols reduces exercise-induced oxidative stress compared to vitamin C. *Nutr Res.* Mar., 2004;24(3):209-21.
  55. Lehninger AL. *Princípios de bioquímica.* [Tradução: Arnaldo Antônio Simões, Wilson Roberto Navega Lodi]. 2. ed. São Paulo: Sarvier; 1995 (p. 264).
  56. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Oxidative stress: relations between the formation of reactive species and the organism's defense. *Quím Nova.* Jan.-feb., 2006;29(1):113-23.
  57. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Rad Res.* May, 2006;40(5):445-53.
  58. Bonetti A et al. Effect of ubiquinol oral treatment on aerobic power in middle-aged trained subjects. *J Sports Med Phy Fit.* Mar., 2000;40(1):51-7.
  59. Ylikoski T, Piirainen J, Hanninen O et al. The effect of coenzyme Q10 on the exercise performance of cross-country skiers. *Mol Asp Med.* 1997;18(suppl):S283-S290.
  60. Kaikkonen J, Kosonen L, Nyyssonen K et al. Effect of combined coenzyme Q10 and d-alpha-tocopheryl acetate supplementation on exercise-induced lipid peroxidation and muscular damage: a placebo-controlled double-blind study in marathon runners. *Free Rad Res.* Jul., 1998;29(1):85-92.
  61. Shimomura Y et al. Protective effect of coenzyme Q10 on exercise induced muscular injury. *Bioand Bio Research Com.* 1991;176(1):349-55.
  62. Burstein R, Frankel M, Kalmovitz B. Ubiquinol as a potential agent to minimize muscle membrane damage induced by exercise. (Abstract). *Med Scien Sports Exerc.* 1995;27(suppl.):1138.
  63. Soares JC, Folmer V, Rocha JB. Influence of dietary selenium supplementation and exercise on thiol-containing enzymes in mice. *Nutr.* Jul.-ago., 2003;19(7-8):627-32.
  64. Savory LA, Kerr CJ, Whiting P et al. Selenium supplementation and exercise: effect on oxidant stress in overweight adults. *Obesity (Silver Spring).* 2011;81.
  65. Glesson M, Bishop NC. Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and antioxidant supplements. *Immun Cell Bio.* 2000;78:554-61.
  66. Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 e n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annual Rev Nutr.* Jul., 2004;24:597-615.
  67. Tartibian B, Maleki BH, Abbasi A et al. Omega-3 fatty acids supplementation attenuates inflammatory markers after eccentric exercise in untrained men. *Clin J Sport Med.* 2011;21:131-7.
  68. Filaire E, Massart A, Portier H et al. Effect of 6 weeks of n-3 fatty-acid supplementation on oxidative stress in judo athletes. *Inter J Sport Nutr Exerc Met.* 2010;20:496-506.
  69. Lenn J, Uhl T, Mattacola C et al. The effects of fish oil and isoflavones on delayed onset muscle soreness. *Med Scien Sports Exerc.* Oct., 2002;34(10):1605-13.
  70. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *CZinc. Sci. Lond.* 1992;83:367-74.
  71. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M et al. Effects of calcium beta-hydroxy methyl-butyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. *Inter J Sports Med.* 1999;20(8):503-9.
  72. Lawler JM, Barnes WS, Wu G et al. Direct antioxidant properties of creatine. *Bioch Biophys Res Commun.* Jan. 11, 2002;290(1):47-52.
  73. Knitter AE, Panton JA, Knitter AE et al. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle damage after a prolonged run. *J Appl Phy.* 2000;89(4):1340-4.



74. Panton LB, Rathmacher JA, Baier S et al. Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy beta-methyl-butyrate (HMB) during resistance training. *Nutr.* 2000;16(9):734-9.
75. Nissen S, Sharp M, Ray JA et al. The effect of the leucine metabolite beta-hydroxy beta-methyl-butyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Phy.* 1996;81(5):2095-104.
76. Blitterswijk WJV, Nes JCMV, Wuisman PI. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: biochemical rationale and case report. *BCM Comp Alter Med.* Jun., 2003;3(2):1-8.
77. Chou MM. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 beta, matrix metalloprotease-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Bio Med.* Apr., 2005;230(4):255-62.
78. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ et al. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E (2) in articular cartilage explants. *Osteo Cart.* May, 2005;13(5):387-94.
79. Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C et al. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Inter Soc Sports Nutr.* 2011;8(8).
80. Braun WA, Flynn MG, Armstrong WJ et al. The effects of condroitin sulfate supplemetation on indices of muscle damage induced by eccentric arm exercise. *J Sports Med Phy Fit.* Dec., 2005;45(4):553-60.



## Distúrbios do Sono

Fernanda Serpa



### ► Introdução

Inicialmente, vale a pena destacar alguns aspectos importantes da fisiologia do sono para melhor entender as suas alterações e consequências.

Passamos boa parte das nossas vidas dormindo. Preocupações, estresse e patologias vivenciadas durante o dia não desaparecem durante a noite e frequentemente influenciam o sono. Por sua vez, o sono, uma vez alterado, pode ter profundas influências no nosso estado fisiológico.

O sono é uma fase de repouso para todos os sistemas, em especial o sistema nervoso central, o respiratório e o cardiovascular. Sem dúvida, o sistema nervoso central é o principal beneficiário do período do sono, pois nesta fase ocorre a recomposição dos estoques de neurotransmissores, a consolidação da memória etc.<sup>1</sup>

O sono pode ser dividido em duas fases distintas que se alternam durante a noite. Na fase REM (*rapid eyes movement*), a atividade cerebral assemelha-se ao estado de vigília, com ondas de pequenas amplitudes e rápida frequência. Nessa fase ocorrem movimentos rápidos dos olhos, razão esta pela qual recebeu a denominação da sigla em inglês *rapid eyes movement*. Na outra fase do sono, chamada de não REM (NREM), a atividade elétrica cerebral é lenta e sincronizada<sup>2,3</sup>.

A fase NREM, por sua vez, é subdividida em quatro fases, sendo as fases 1 e 2 de maior superficialidade do sono (sono leve) e as fases 3 e 4, também chamada de fases delta, de maior

aprofundamento. São nessas fases 3 e 4 do sono NREM que ocorre o pico de liberação de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) e leptina. Na fase REM, o relaxamento muscular atinge seu máximo, por isso é a fase de maior comprometimento nos roncadores e indivíduos com apneia obstrutiva do sono. É na fase REM que ocorre a maior atividade cerebral, fase em que ocorrem os sonhos e a estruturação cerebral dos mecanismos de aprendizado e memória. Nos indivíduos com distúrbios respiratórios do sono, assim como naqueles que fazem uso de benzodiazepínicos, ocorre aumento das fases 1 e 2 do sono com redução das fases 3, 4 e REM (Quadro 21.1)<sup>2-4</sup>.

Em função de sua elevada prevalência, os distúrbios do sono são considerados, atualmente, como um problema de saúde pública. Nos últimos anos, um marcante incremento foi evidenciado em relação à sua prevalência entre homens e mulheres. Cerca de 30 a 50% da população geral apresentam algum distúrbio, seja dificuldade para iniciar ou manter o sono durante toda a noite ou acordar com sentimento de sono não reparador. Essas alterações, muitas vezes, decorrem de problemas de saúde ou comportamentais, como higiene do sono inadequada.

## QUADRO 21.1

### Fases do sono.

- Fase 1: melatonina é liberada, induzindo o sono (sonolência)
- Fase 2: diminuem os ritmos cardíaco e respiratório (sono leve), relaxam-se os músculos e cai a temperatura corporal
- Fases 3 e 4: pico de liberação do hormônio do crescimento e da leptina; cortisol começa (sono profundo) a ser liberado até atingir seu pico, no início da manhã
- Sono REM: sigla em inglês para movimento rápido dos olhos, é o pico da atividade cerebral, quando ocorrem os sonhos. O relaxamento muscular atinge o máximo, voltam a aumentar as frequências cardíaca e respiratória.

Adaptado de McNamara et al.<sup>2</sup>.

Dados nacionais obtidos pela Sociedade Latino-Americana de Sono demonstraram que mais da metade dos entrevistados sofriam de algum tipo de distúrbio do sono durante o último ano. Em relação à gravidade dos sintomas, 25% dos indivíduos referiram ter um distúrbio do sono moderado ou intenso<sup>5,6</sup>.

Contudo, há uma desvalorização das queixas de sono por parte dos indivíduos com transtornos do sono, com poucos pacientes buscando auxílio profissional para suas queixas, não as mencionando na avaliação clínica.

## ► Avaliação

Em função da sua elevada prevalência e acentuadas comorbidades, os distúrbios do sono não podem passar despercebidos em nossa avaliação nutricional. Devemos considerar questões que abordem tanto a qualidade (como os distúrbios respiratórios do sono) como a quantidade de sono, para sabermos se o indivíduo sofre de insônia ou constante privação de sono<sup>7</sup>.

Para isso, devemos usar a anamnese clínica como uma importante ferramenta de avaliação dos hábitos noturnos ou diurnos de sono, assim como possíveis associações com fatores ambientais

(luminosidade, ruído, temperatura etc.) e hormonais (estresse, menopausa etc.), qualidade do dia, desempenho no trabalho, disposição física, presença de cansaço e sonolência diurna excessiva, entre outros fatores. Não deve ser negligenciada a pesquisa por outras condições clínicas concomitantes, como depressão, fibromialgia ou quadros dolorosos, transtorno de ansiedade e síndrome do pânico.

É importante a investigação de medicamentos/suplementos em uso ou já utilizados, especialmente estimulantes, tranquilizantes, hipnóticos ou antidepressivos. Questionar uso de álcool, tabagismo, ingestão de café, prática de atividades físicas, frequência e horário destas. Pode-se, também, investigar condições familiares e profissionais que podem funcionar como desencadeantes ou perpetuantes dos distúrbios do sono, tais como conflitos conjugais, separações, lutos, drogas, abuso sexual, aposentadoria, perdas econômicas etc. (Quadro 21.2)<sup>8</sup>.

Muitas vezes, o paciente não chegará relatando algum distúrbio do sono e, sim, sonolência excessiva diurna, que pode estar associada ou não a queixas como cansaço excessivo, falta de energia, dificuldade de concentração e indisposição, em vez de usar o termo sonolência<sup>9,10</sup>.

A sonolência também pode se apresentar como dificuldade em manter a atenção e a vigília em tarefas monótonas (p. ex., assistindo a um filme, vendo televisão, lendo jornal)<sup>10,11</sup>.

Para avaliação do grau de sonolência diurna, recomenda-se a utilização da escala de Epworth, que é um questionário que gradua de 0 a 3 a chance de cochilar em oito situações diferentes. O resultado pode estar entre 0 e 24, sendo considerado como tendo sonolência excessiva os que obtiverem pontuação superior a 10 (Quadro 21.3)<sup>12</sup>.

Deve-se lembrar que a sonolência excessiva diurna pode ser causada por um distúrbio do sono ou não. Outras situações que levam à sonolência são: hipotireoidismo, fadiga adrenal, doenças psiquiátricas, uso de medicamentos com efeito sedativo, entre outras<sup>11</sup>.

## ► Qual a quantidade de sono ideal?

A faixa etária exerce influência no ciclo normal de sono. O sono sofre alterações em relação à distribuição de seus estágios, assim como mudanças hormonais e quanto ao próprio ciclo circadiano do bebê até o idoso. Do recém-nascido, o sono passa de polifásico para monofásico na idade adulta e, frequentemente, apresenta-se mais fragmentado durante o envelhecimento<sup>13,14</sup>.

A quantidade ideal de sono tem grande variabilidade, mas é em média de 7 a 8 h para os adultos e maior ou igual a 9 h para os adolescentes.

Enquanto a recomendação de horas de sono consideradas adequadas para um adulto fica em torno de 7 a 8 h, uma boa parcela da população adulta americana dorme menos do que isto (44%) durante os dias úteis da semana. Entre os adolescentes, a realidade é pior ainda. Enquanto o ideal seriam 9 h ou mais de sono, 87% dos adolescentes americanos relatam dormir menos do que isto durante os dias escolares<sup>15</sup>.

## ► Insônia

Entre os distúrbios de sono mais prevalentes está a insônia. A prevalência das queixas de insônia aumenta com a idade e é maior entre mulheres, divorciados, viúvos, indivíduos com baixo nível socioeconômico e educacional, indivíduos com doenças clínicas crônicas e psicológicas e trabalhadores de turnos alternados<sup>16</sup>.

1. Início dos distúrbios do sono
2. Fator desencadeante
3. Fatores de melhora e piora
4. Tratamentos já realizados
5. Horário em que vai para a cama
6. Atividades na cama antes de adormecer
7. Tempo que demora para adormecer
8. Despertares durante a noite
9. Presença de ronco e/ou apneia do sono e/ou sono agitado
10. Horário em que acorda
11. Como se sente ao despertar
12. Ambiente em que dorme
13. Como passa durante o dia: cansaço, sonolência e irritabilidade
14. Atividade física: frequência e horários
15. Refeições, café e estimulantes
16. Medicamentos: tipos e horários
17. Ansiedade e depressão
18. Antecedentes familiares

19. Uso de álcool

20. Demais doenças

Adaptado de Berlim et al.<sup>8</sup>.

### QUADRO 21.3.

#### Escala de sonolência de Epworth.

**Qual a possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?**

<i>Situações</i>	<i>Chance de cochilar de 0 a 3</i>
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades, como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metrô, andando 1 h sem parar	
5. Deitado para descansar à tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos durante trânsito	
Total	

0 = nenhuma chance de cochilar; 1 = pequena chance de cochilar; 2 = moderada chance de cochilar; 3 = alta chance de cochilar. Resultado: 10 ou mais pontos: sonolência excessiva que deve ser investigada. Adaptado de Johns<sup>12</sup>.

As principais características da insônia são a dificuldade em iniciar ou sustentar o sono durante toda a noite e a queixa de um sono não reparador (sensação de despertar cansado). Para que esses sintomas sejam considerados clinicamente significativos, é preciso que o indivíduo relate a sua presença por, pelo menos, 3 vezes na semana há, no mínimo, 30 dias, além de estarem



associados a queixa de insatisfação e/ou prejuízos no relacionamento e desempenho social, pessoal e no trabalho<sup>16,17</sup>.

Dentre os adolescentes e adultos jovens, é mais frequente a queixa de dificuldade de iniciar o sono. Cerca de 17% dessa população apresenta um transtorno do sono relacionado ao ciclo circadiano, conhecido como fase atrasada do sono. Nesse padrão de sono, a melatonina tem seu início e seu pico de produção retardados, fazendo com que os indivíduos tenham dificuldade para iniciarem o sono e para se levantarem pela manhã, pois a melatonina estará próxima ao seu pico e a sonolência será máxima. Já os idosos estão mais propensos a apresentarem dificuldade em manter o sono durante toda a noite e alguns podem apresentar a fase do sono avançada. Na fase avançada, a melatonina atinge o pico às 22 h, causando sonolência irresistível, e encerra a sua ação por volta das 4 h, propiciando um despertar precoce<sup>17,18</sup>.

Em relação à prevalência, estudos epidemiológicos demonstraram que mais de 60% da população em geral apresenta algum sintoma de insônia, seja de forma crônica ou pontual e de intensidade leve a grave. Outro dado importante revela que 9 a 21% dos pesquisados referem a presença da insônia com impactantes repercussões no seu dia a dia<sup>19</sup>.

Os componentes do sistema nervoso autônomo permanecem em equilíbrio de atividade durante todo o sono. Sabe-se que fatores exógenos e endógenos que levam à ativação simpática, como cafeína, nicotina, exercício físico intenso, calor, ruídos, preocupações, fome, dor, medo e esforço intenso para dormir, podem prejudicar o sono e, portanto, devem ser evitados<sup>20</sup>.

O despertar do sono por qualquer razão está automaticamente associado à ativação simpática com uma resposta reflexa de aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, que interferem diretamente no reconciliar do sono<sup>17,20,21</sup>.

Fatores predisponentes e precipitantes envolvidos na ocorrência da insônia:

- Fisiológicos: temperatura, hormônios<sup>17,22,23</sup>
- Cognitivos (dependente do pensamento): ansiedade, estresse, preocupações com compromissos de trabalho e financeiros, atenção dirigida ao relógio, aos distúrbios do sono e às suas consequências no dia seguinte<sup>17,22,23</sup>
- Comportamentais: bebidas alcoólicas e cafeína (chá, café, chocolate, guaraná, Coca-cola); tabaco; alimentação gordurosa e abundante próxima ao horário de dormir; horários irregulares de deitar e levantar; estímulos visuais e auditivos intensos, como assistir à televisão, trabalhar no computador e ouvir música<sup>17,22,23</sup>.

## ► Consequências dos distúrbios do sono

As consequências e comorbidades dos distúrbios do sono vão depender de tempo de duração, tipo de transtorno ou doença associada (Quadro 21.4)<sup>24-28</sup>.

De uma maneira geral, sintomas cognitivos e alteração do humor são observados nos distúrbios crônicos do sono. São comuns queixas de fadiga e lapsos de memória, assim como irritabilidade, redução do desempenho físico e mental e prejuízos na concentração. Ainda não se sabe se esses déficits cognitivos serão totalmente revertidos após o tratamento dos distúrbios do sono. As manifestações mais precoces são a insatisfação com a qualidade do sono, a sonolência diurna e a fadiga excessiva e podem sugerir a concomitância de uma enfermidade clínica ou psiquiátrica<sup>25,26</sup>.

Também já foi demonstrado que indivíduos que sofrem de insônia estão mais propensos a consumos abusivos de drogas e álcool. É comum esses indivíduos fazerem uso de álcool com a finalidade promotora do sono. Ainda não se tem bem estabelecido na literatura a associação direta entre o risco de mortalidade e a insônia, apesar de alguns estudos apontarem esta relação. O que há de mais consistente na literatura é que os distúrbios do sono e a fadiga diurna aumentam significativamente o risco de acidentes de trabalho, de trânsito e domésticos<sup>27,28</sup>.

## QUADRO 21.4

### Consequências dos distúrbios do sono<sup>24–28</sup>.

- Alta incidência de queixas médicas e maior procura de serviços de saúde do que a população em geral, tendo uma qualidade de vida reduzida
- Disfunção imunológica, com aumento da suscetibilidade às infecções oportunistas
- Perda da memória, inicialmente para fatos recentes e, se sustentada por muitos anos, perda crônica da memória
- Obesidade, diabetes e doença cardiovascular
- Cansaço e sonolência durante o dia, acompanhados ou não de irritabilidade, alteração do humor, comprometimento da criatividade, lentidão de raciocínio e dificuldade de concentração e desatenção
- Envelhecimento precoce, disfunção sexual, falta de vigor físico, diminuição do tônus muscular, maior tendência para consumos abusivos de drogas ou álcool
- Aumento do risco de acidentes de trabalho, domésticos e no trânsito.

Indivíduos com insônia relatam constantemente prejuízos em relação à sua *performance* cognitiva, principalmente memória e concentração. Uma metanálise foi conduzida para fornecer evidências sobre a magnitude da insônia sobre uma gama de medidas neuropsicológicas. No total, 24 estudos preencheram os critérios de inclusão nessa metanálise. Como resultado, foram evidenciados prejuízos significativos, de magnitude pequena a moderada, em relação a vários parâmetros relacionados à memória e à capacidade de resolver problemas, principalmente os de maior complexidade<sup>29</sup>.

Sabe-se que qualidade do sono é um importante preditor da imunidade e da suscetibilidade para infecções oportunistas<sup>30,31</sup>.

O sono de má qualidade/quantidade já demonstrou reduzir a atividade das células *natural killer* (NK); aumentar a síntese de citocinas inflamatórias; suprimir a produção de interleucina-2 (IL-2) e atenuar a síntese de anticorpos contra *influenza* e hepatite A<sup>30,31</sup>.

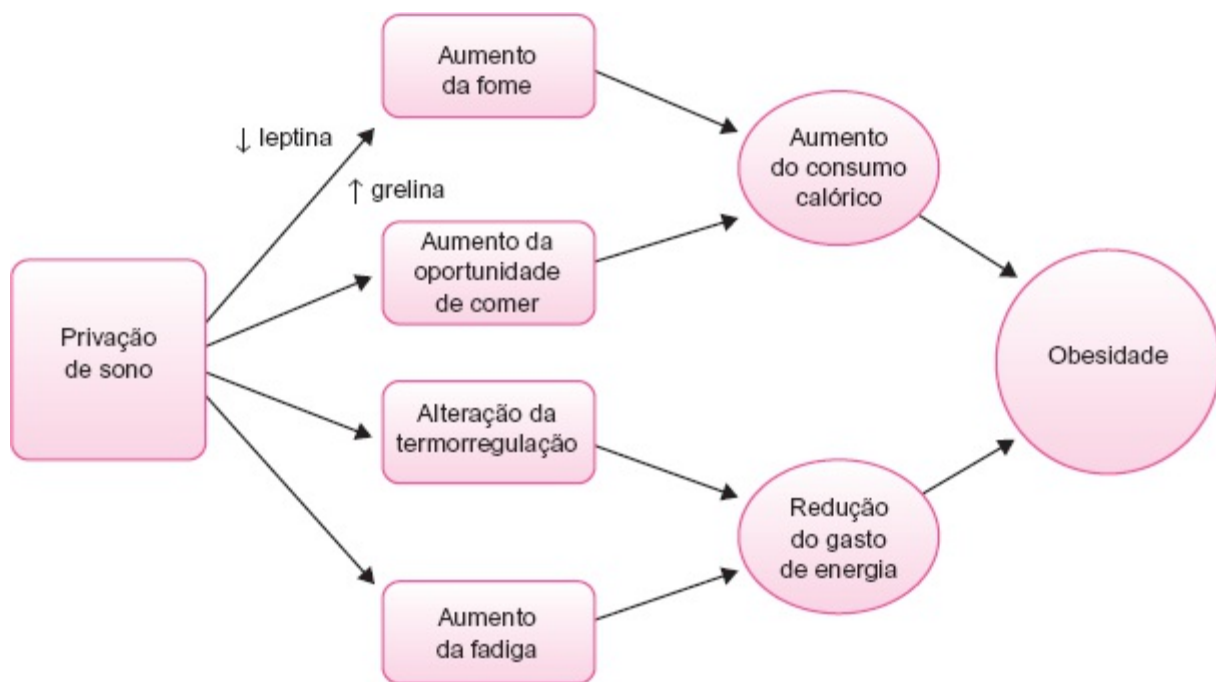
Foi desenvolvido um estudo no qual pesquisadores analisaram se a duração e a qualidade do sono nas semanas que precederam uma infecção viral estariam associadas ao desenvolvimento da gripe. Ao todo, 153 voluntários foram acompanhados por 14 dias e avaliados em relação à quantidade e à qualidade do sono. Ao término desses 14 dias, os indivíduos receberam gotas nasais contendo rinovírus e foram acompanhados por mais 5 dias para a verificação do desenvolvimento dos sintomas clínicos da doença. O desenvolvimento clínico da gripe foi três vezes mais prevalente entre aqueles que dormiram 7 h ou menos por noite<sup>32</sup>.

Ainda em relação ao impacto da restrição do sono sobre o sistema imunológico, um estudo demonstrou o aumento da capacidade dos macrófagos de produzirem o ácido ribonucleico

mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) e IL-6 na manhã seguinte após privação do sono (privação de 4 h de sono). Após análise, foi demonstrado que esse aumento deveu-se a uma maior atividade do fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B, *nuclear factor  $\kappa$ -B*). Os autores concluem afirmando que mais estudos são necessários para reforçar a hipótese de que os distúrbios do sono devem ser vistos e tratados também como distúrbios inflamatórios<sup>33</sup>.

Também tem sido avaliado o impacto adverso da restrição do sono sob as funções endócrinas e metabólicas, contribuindo, desta maneira, para o aumento do consumo alimentar, a obesidade e as doenças crônico-degenerativas (Figura 21.1)<sup>34-36</sup>.

Recentemente, foi divulgado um estudo que despertou grande interesse, pois demonstrou que a privação de sono pode interferir não só na perda de peso como na distribuição de tecido adiposo e massa magra corporal. No referido trabalho, voluntários saudáveis foram submetidos a uma dieta restrita em calorias (1.450 kcal) e passaram 2 semanas dormindo, em média, 8,5 h ou 5,5 h por noite. A finalidade foi avaliar o impacto da restrição experimental de 3 h de sono por noite, sendo esta restrição similar ao que ocorre, frequentemente, na vida moderna. Em cada tratamento foram avaliadas a perda de peso obtida, a perda de tecido adiposo e de massa muscular, além da dosagem de hormônios anorexígenos ou orexígenos. Após 14 dias, a perda de peso total foi similar em ambos os grupos (cerca de 3 kg), porém, nos integrantes do grupo em restrição de sono, a perda de tecido adiposo reduziu-se em torno de 55% e a perda de massa magra aumentou em 60%. Além disso, os níveis de grelina aumentaram significativamente, assim como a fome e o coeficiente respiratório de jejum e pós-prandial, demonstrando uma redução na taxa de oxidação da gordura corporal. A composição corporal foi avaliada utilizando-se a absorptometria por raios X de dupla energia (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*); a taxa metabólica basal e o coeficiente respiratório foram avaliados utilizando-se calorimetria indireta. O gasto calórico total foi determinado pelo método de água duplamente marcada. Esses resultados levaram os autores a concluir que o sono insuficiente pode comprometer a eficácia de intervenções dietéticas voltadas para a perda de peso e redução do risco metabólico. Ainda há que se considerar que o cansaço do dia seguinte após uma pobre noite de sono faz com que esses indivíduos sejam mais sedentários, contribuindo para o ganho de peso<sup>37</sup>.



**Figura 21.1** Mecanismos potenciais pelos quais a privação do sono pode predispor à obesidade. Adaptada de Patel e Hu<sup>36</sup>.

Já foi demonstrado que a restrição de sono pode aumentar a síntese de grelina e cortisol, assim como reduzir a produção de leptina e GH, o que, entre outras coisas, pode interferir na sinalização de fome e saciedade<sup>37–39</sup>.

A restrição de 4 h de sono, por apenas 2 dias, foi suficiente para alterar a síntese de leptina (redução de 18%), grelina (aumento de 28%), sensação de fome (aumento de 24%) e apetite por alimentos ricos em carboidratos (aumento de 32%) em um estudo que envolveu 12 indivíduos saudáveis. Os autores colocam que a razão grelina/leptina encontrada foi a principal responsável pelo padrão de fome e apetite encontrado<sup>40</sup>.

Em outra pesquisa, foi demonstrado um aumento significativo do consumo calórico de *snacks* (1.087 kcal *versus* 866 kcal) e uma tendência ao maior consumo *snacks* ricos em carboidratos e pobres em proteína no grupo de voluntários submetidos à restrição de 3 h de sono durante 2 semanas. Esses achados, associados a um ambiente obesogênico (grande oferta de *snacks* e alimentos similares), podem contribuir de forma significativa para a obesidade<sup>41</sup>.

## ► Ronco

Durante o sono, a vibração do palato e dos tecidos moles adjacentes à faringe produz o ronco, sintoma comum na população geral. A intensidade sonora do ronco pode atingir 80 decibéis ou mais, muitas vezes só percebido e relatado por uma segunda pessoa<sup>42,43</sup>.

O ronco é mais prevalente entre o sexo masculino do que no feminino (proporção de oito homens para uma mulher). Uma das possíveis explicações é que a conformação da faringe masculina é diferente da feminina, predispondo à maior obstrução no homem. No entanto, ocorre um aumento na prevalência do ronco em mulheres na menopausa e indivíduos com hipotireoidismo, demonstrando a influência hormonal na fisiologia da respiração ou outros fatores direta ou indiretamente envolvidos<sup>42,43</sup>.

Sabe-se que o ronco é mais comum a partir dos 30 anos de idade e entre os obesos, porém, pode ocorrer em faixas etárias mais precoces e em indivíduos com índice de massa corporal

(IMC) adequado. Outros importantes fatores que aumentam a suscetibilidade ao ronco são os usos de álcool e de sedativos. Ambos podem contribuir para o aumento da intensidade do ronco por provocarem aumento da flacidez na musculatura das vias respiratórias superiores, facilitando a sua obstrução parcial e levando à vibração das paredes da faringe durante a ventilação<sup>43</sup>.

Alterações anatômicas, como aumento das tonsilas, desvio do septo nasal e pescoço curto, também são fatores que podem produzir obstrução da faringe e aumentar a intensidade do ronco (Quadro 21.5)<sup>44</sup>.

A pessoa que ronca está sujeita, também, a outras manifestações clínicas. Por causa da dificuldade respiratória, tem o sono interrompido (fragmentado) durante a noite e as consequências frequentes, no dia seguinte, são cansaço, fadiga e sonolência excessiva.

A presença do ronco sugere a ocorrência da obstrução parcial das vias respiratórias superiores e pode ser seguido da apneia do sono, a qual se caracteriza pela parada do fluxo aéreo por pelo menos 10 s durante a inspiração<sup>45</sup>.

## QUADRO 21.5

### Principais causas de ronco.

- Obesidade
- Uso de álcool, tranquilizantes e anti-histamínicos
- Dormir em decúbito dorsal
- Redução do calibre das vias respiratórias: alongamento de úvula e palato mole; hipertrofia de tonsilas palatinas; retrognatia; macroglossia
- Obstrução nasal.

Adaptado de Hoffstein<sup>44</sup>.

## ► Apneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias respiratórias superiores (mais do que 5 vezes por hora de sono) durante a inspiração, associados a hipoxemia intermitente, sonolência durante o dia e fadiga. Esses eventos respiratórios são normalmente interrompidos por microdespertares em que se restabelece o tônus da musculatura e o indivíduo volta a respirar. Sendo assim, o sono é tipicamente fragmentado e não reparador, levando ao cansaço e à sonolência excessiva diurna. A falta de ventilação alveolar adequada geralmente resulta em dessaturação da oxi-hemoglobina e, em casos de eventos prolongados, em aumento progressivo da pressão parcial de dióxido de carbônico no sangue arterial ( $\text{PaCO}_2$ )<sup>46,47</sup>.

Estima-se que 2 a 4% da população adulta tenham a síndrome da apneia obstrutiva do sono. Essa prevalência pode chegar a 30% em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e obesidade<sup>46</sup>.

Fatores de risco para a síndrome da apneia obstrutiva do sono incluem obesidade (diminuindo o diâmetro das vias respiratórias), sexo masculino (os homens têm maior deposição de gordura central), retrognatia (com diminuição da via respiratória em região retrolingual) e idade (quanto

mais velho, maior o relaxamento da musculatura e maior a chance de apneia). A progesterona, por aumentar a atividade dos músculos dilatadores das vias respiratórias superiores, tem papel protetor nas mulheres antes da menopausa, justificando a maior prevalência da doença na pós-menopausa, no sexo masculino e na síndrome dos ovários policísticos (Quadro 21.6)<sup>43-48</sup>.

O diagnóstico é feito por polissonografia (índice hipopneia/apneia > 5 episódios/h), que registra, graficamente, durante o sono, os possíveis distúrbios que surgem no organismo dos pacientes. O paciente dorme conectado a eletrodos que ficam ligados aos diferentes aparelhos que registram vários parâmetros: eletroencefalograma (EEG), eletrocardiograma (ECG), eletromiograma (EMG), eletro-oculograma (EOG)<sup>49</sup>.

## QUADRO 21.6

### Mecanismos envolvidos na gênese da síndrome da apneia obstrutiva do sono<sup>48</sup>.

- Idade: acredita-se que com o avançar da idade a ação da musculatura das vias respiratórias superiores esteja diminuída
- Sexo: prevalência em homens > mulheres. As mulheres têm maior tônus do músculo genioglosso, o que pode ser considerado um mecanismo de defesa para manutenção da permeabilidade das vias respiratórias superiores
- Hormônios: estrogênio e progesterona promovem a manutenção da permeabilidade das vias respiratórias superiores, por meio da melhora do tônus da musculatura, assim como do aumento do comando ventilatório. Os androgênios propiciam maior depósito de gordura e relaxamento dos músculos dilatadores da faringe. A síndrome dos ovários policísticos caracteriza-se por maior nível de androgênios circulantes, portanto, maior risco de apneia. O climatério aumenta a chance de ocorrência de apneia
- Fatores anatômicos: micrognatia ou hipolasia de mandíbula estão associadas a posicionamento posterior da base da língua, com estreitamento das vias respiratórias superiores. Espessamento das paredes laterais da faringe também causa estreitamento das vias respiratórias superiores
- Fatores genéticos: alguns fatores de risco podem ser herdados, como estrutura craniofacial, distribuição de gordura corporal, controle neural das vias respiratórias superiores e comando central da respiração
- Postura e gravidade: o decúbito dorsal promove o posicionamento posterior da língua e do palato mole, reduzindo a área da orofaringe
- Gordura corporal: índice de massa corporal elevado. Obesidade central ou visceral é muito importante. Fatores predisponentes: circunferência abdominal – homens > 94 cm, mulheres > 80 cm; e circunferência do pescoço > 40 cm
- Outras causas: acromegalia, síndrome de Down, hipotireoidismo, síndromes genéticas e doenças de depósito (amiloidose e mucopolissacaridose) podem promover o estreitamento das vias respiratórias superiores, predispondo à apneia.

## ■ Consequências da apneia obstrutiva do sono

Associados à restrição do sono encontram-se:

- Piora da tolerância à glicose
- Aumento dos níveis de cortisol
- Ativação do sistema nervoso simpático
- Aumento da produção citocinas inflamatórias (proteína C reativa, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e radicais livres.



Associados à hipoxia da apneia do sono encontram-se:

- Diminuição da secreção e ação da insulina
- Aumento da produção de citocinas inflamatórias (proteína C reativa, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e radicais livres
- Aumento de grelina e cortisol e redução de leptina e GH
- Ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)<sup>50-60</sup>.

Ou seja, tanto a restrição de sono como a hipoxia acarretam profundo impacto adverso sob as funções endócrinas e metabólicas<sup>50,52,54</sup>.

Existem grandes evidências de que a produção e a ação de alguns hormônios estão alteradas na apneia obstrutiva<sup>54</sup>. Muitos estudos demonstraram um aumento dos níveis de leptina circulante com resistência à sua ação cerebral. O aumento de leptina está relacionado ao índice apneia/hipopneia. Esse aumento dos níveis de leptina nos pacientes com apneia foi independente do IMC. Essa maior resistência à leptina pode estar envolvida no maior consumo energético e contribuir para o ganho de peso corporal. Além disso, estudos mais recentes demonstraram que a grelina, uma adipocitocina orexígena, se encontra aumentada nos indivíduos com apneia obstrutiva independentemente do IMC. A orexina ou hipocretina também tem ação orexígena e em alguns estudos sua concentração esteve aumentada na apneia obstrutiva do sono. A redução da leptina após tratamento com pressão positiva contínua em vias respiratórias (CPAP, *continuous positive airway pressure*), mesmo na ausência de perda de peso, sugere que outros mecanismos, que não a gordura corporal, estariam contribuindo para aumentar os níveis de leptina nos indivíduos com apneia. Sabe-se que a leptina é estimulada pela ativação do eixo HHA ocorrida com hipoxia e estresse e este pode ser um importante mecanismo envolvido<sup>56</sup>.

Os episódios repetidos de hipoxia e reoxigenação encontrados na apneia mimetizam o evento de isquemia e reperfusão que resulta na geração aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO), fazendo desse distúrbio uma enfermidade anti-inflamatória e pró-oxidante<sup>57,58</sup>.

Estudos apoiam a hipótese de que a apneia obstrutiva do sono possa ser um componente da síndrome metabólica e os possíveis mecanismos associados são: obesidade, resistência insulínica, hipertensão, dislipidemia, além de inflamação e estresse oxidativo<sup>50,54,59</sup>.

A prevalência de hipertensão nos pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono é de 60% e a cada episódio de apneia por hora durante o sono ocorre o aumento em 1% do risco de hipertensão arterial<sup>53,55,60</sup>.

## ■ Tratamento

O objetivo principal das intervenções não farmacológicas, comportamentais e cognitivas é tentar minimizar e/ou modificar fatores que interferem de forma negativa no desenvolvimento do sono adequado, incluindo fatores ambientais desfavoráveis, hiperestimulação cognitiva ou fisiológica e crenças disfuncionais. Estas são consideradas as primeiras intervenções no manejo da insônia primária<sup>8,9,17</sup>.

Já foi demonstrado que estratégias não farmacológicas são efetivas para 70 a 80% dos indivíduos que sofrem com insônia<sup>61,62</sup>.

A intensidade da melhora é de cerca de 50%, especialmente no relato subjetivo da qualidade e

da quantidade de sono, sendo este aprimoramento mantido por até 24 meses após o início do tratamento<sup>61,62</sup>.

As intervenções utilizadas são: higiene do sono, terapia de controle de estímulos, terapia de restrição de sono e terapia de relaxamento e de *biofeedback*.

### Higiene do sono

A higiene do sono tem como finalidade evitar ou minimizar a ocorrência de comportamentos e condições incompatíveis com o sono reparador e estabelecer uma rotina regular de sono saudável<sup>63</sup>:

- Ter um horário relativamente regular para se deitar e despertar (evitando flutuações excessivas durante finais de semana e férias)
- O local de dormir deve ser silencioso, o mais escuro possível e com temperatura agradável
- Não é recomendada a realização de exercícios extenuantes imediatamente antes de se deitar
- Não consumir bebidas alcoólicas no período noturno ou imediatamente antes de se deitar
- Não consumir bebidas que contenham estimulantes simpáticos ou cafeína (p. ex., chá-preto, mate, café, refrigerantes à base de cola) após o anoitecer (ou antes deste horário no caso de maior sensibilidade individual)
- Evitar o uso de tabaco após o anoitecer (cerca de 4 a 5 h antes do sono)
- Não ouvir música, ver programas de televisão, assistir a filmes ou realizar leituras excitantes próximo ao horário de dormir ou na cama
- Não fazer refeições copiosas perto do horário de se deitar
- Não se expor à luminosidade excessiva próximo ao horário de dormir.

### Terapia de controle de estímulos

A primeira regra da terapia de controle de estímulos tem como base que o indivíduo só deve ir para a cama quando estiver sonolento. A segunda orienta o paciente a não ficar frustrado devido à dificuldade para iniciar ou reconciliar o sono.

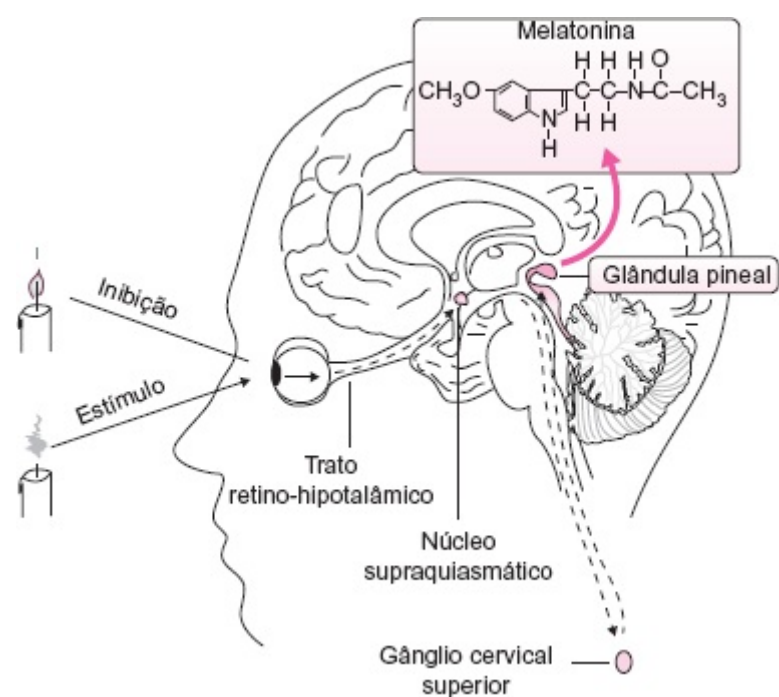
Os insones, após 15 a 20 min de insucesso na tentativa de dormirem, são orientados a levantarem-se, irem para outro aposento da casa e realizarem atividades tranquilizadoras até que a sonolência seja restabelecida. Essa estratégia visa associar a cama ao início rápido de sono e pode ser repetida sempre que necessário<sup>64</sup>.

### Melatonina

A melatonina é um hormônio produzido na glândula pineal a partir da serotonina, sendo considerada o principal hormônio transdutor neuroendócrino do ciclo claro-escuro. A glândula pineal é extremamente sensível à luz para a produção de melatonina, tendo sua produção inibida na presença de luz e estimulada na ausência (Figura 21.2)<sup>65</sup>.

A melatonina apresenta papel importante na regulação do ritmo circadiano humano, efeito de indução do sono em humanos, redução do grau de vigília, redução da temperatura corporal e da pressão arterial. Outras ações já documentadas da melatonina são: efeito antioxidante e aumento da ligação do ácido gama-aminobutírico (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) aos seus receptores do SNC<sup>65,66</sup>.

Resultados de diversos estudos têm demonstrado que o uso da melatonina melhorou o início, a duração e a qualidade do sono em trabalhadores de turnos alterados<sup>67</sup>.



**Figura 21.2** Produção de melatonina. Adaptada de Sudgen<sup>68</sup>.

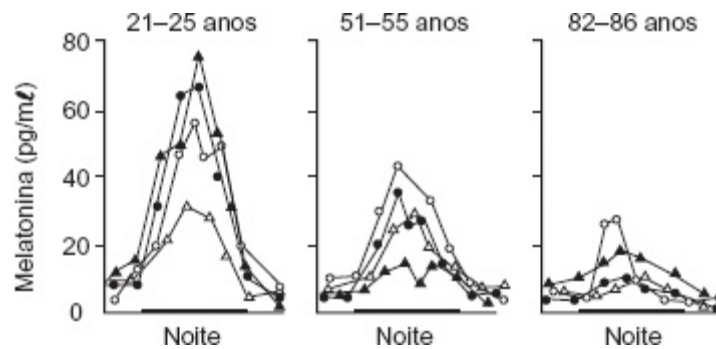
Outro dado importante é que fisiologicamente a produção de melatonina se reduz com a idade, sendo os indivíduos maiores de 80 anos os mais deficientes (Figura 21.3).<sup>68</sup>

Apesar de o Brasil proibir sua comercialização (suplementar), podemos encontrar essa substância, em pequenas quantidades, em alimentos como a cebola, a cereja, a banana, o milho, a aveia, o arroz, a hortelã, a salva e o tomilho e também no vinho tinto. É interessante mencionar que a melatonina tem sido encontrada em fitoterápicos, como nas flores do hipérico, nas folhas verdes do tanaceto e na erva *Scutellaria galericulata*.

Recentemente, um estudo duplo-cego foi conduzido com 43 idosos que sofriam de insônia para avaliar se a administração noturna de melatonina, magnésio e zinco poderia melhorar a qualidade do sono. Os participante fizeram uso de 5 mg de melatonina, 225 mg de magnésio e 11,25 mg de zinco ou placebo, 1 h antes de irem dormir, durante 8 semanas. A suplementação melhorou o escore de qualidade de sono nos quatro pontos levados em consideração no *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (facilidade de acordar, qualidade do sono, sensação de ressaca ao despertar do sono e estado de alerta e integridade mental na manhã seguinte). Em outro questionário utilizado, a suplementação demonstrou melhorar a ação restauradora do sono. Esses achados levaram os autores a concluírem que a administração noturna de melatonina, zinco e magnésio melhorou o sono em termos quantitativo e qualitativo entre indivíduos insones. Sabe-se que o magnésio participa da síntese de serotonina e o zinco já demonstrou ser antagonista do receptor glutamato<sup>69</sup>.

Os efeitos nutricionais de um suplemento contendo zinco e magnésio também foram avaliados, juntamente aos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6, sobre os sintomas de déficit de atenção, impulsividade, hiperatividade e distúrbios do sono. Foram estudadas 810 crianças de 5 a 12 anos de idade, durante 3 meses. Os três distúrbios do sono avaliados – dificuldades para

iniciar o sono, dificuldade de dormir a noite toda e reduzida qualidade do sono – foram significativamente minimizados após a suplementação de ácidos graxos poli-insaturados, zinco e magnésio (cerca de 40%). As meninas foram as que tiveram mais benefícios com a suplementação ao término das 12 semanas. Sabe-se que os ácidos graxos poli-insaturados são essenciais para adequadas função e estrutura neuronais, incluindo a indução do sono. Estudos conduzidos com ratos que consumiram ração deficiente em ômegas encontraram uma redução de 52% no pico noturno de melatonina<sup>70</sup>.



**Figura 21.3** Produção de melatonina de acordo com a faixa etária. Adaptada de Sudgen<sup>68</sup>.

### **Dieta anti-inflamatória**

A inflamação crônica pode causar alterações celulares, contribuindo para a sua lesão prematura e o surgimento de enfermidades. Por muitos anos, somente houve relação desse tipo de inflamação com doenças autoimunes, mas estudos recentes demonstraram que a inflamação tem um papel importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, osteoporose, asma, Alzheimer, entre outras<sup>71-73</sup>.

Uma dieta ou medidas anti-inflamatórias, como tratamento da apneia obstrutiva do sono, devem levar em consideração vários componentes, como:

- Balancear a ingestão de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 (relação 2 a 4:1)
- Evitar as gorduras saturadas e hidrogenadas (gorduras *trans*)
- Evitar alimentos ricos em ácido araquidônico
- Aumento do consumo de frutas, vegetais e carboidratos integrais
- Evitar carboidratos refinados e com alto índice glicêmico ou alta carga glicêmica
- Evitar álcool (consumi-lo com moderação) e ingerir bebidas anti-inflamatórias
- Controlar o peso
- Controlar o estresse
- Praticar atividade física.

São exemplos de alimentos anti-inflamatórios:

- Peixes ricos em ômega-3: sardinha, atum, bacalhau, salmão
- Óleos: óleo de linhaça, macadâmia, azeite de oliva extravirgem
- Fitoquímicos presentes em semente de linhaça, vegetais de folhas verde-escuras, maçã, pera,

nozes, oleaginosas, frutas vermelhas (framboesa, amora, romã, mirtilo), alcachofra, feijão, aveia, arroz integral

- Ervas anti-inflamatórias: gengibre, cúrcuma, alho, cebola, manjerição, alecrim, pimenta
- Bebidas anti-inflamatórias: água, chá-verde, suco de uva integral orgânico, suco de frutas com vegetais verdes.

### **Aumento do status antioxidante**

Os níveis plasmáticos de específicos retinoides, carotenoides e tocoferóis estão reduzidos em indivíduos com moderada síndrome da apneia obstrutiva do sono. Alguns desses antioxidantes (retinoides) possuem a propriedade de inibir o crescimento das células da musculatura lisa vascular. Portanto, a sua redução pode predispor os indivíduos com apneia a desenvolverem doenças vasculares obstrutivas<sup>74</sup>.

A apneia do sono está relacionada a déficit neurocognitivo que é mediado, pelo menos em parte, pelo estresse oxidativo ocorrido com a hipoxia. A suplementação oral de polifenóis derivados do extrato de chá-verde reduziu a suscetibilidade ao dano neural induzida pela hipoxia<sup>75</sup>.

Um estudo analisou o *status* antioxidante de 47 pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono. Em comparação com os indivíduos saudáveis, os que apresentavam apneia obstrutiva do sono tiveram níveis inferiores de vitaminas E e A e perfil total de antioxidantes plasmáticos<sup>76</sup>.

Em alguns estudos clínicos conduzidos em humanos, o suco de cereja ácida demonstrou reduzir o estresse oxidativo, auxiliar na recuperação muscular após estresse físico e reduzir a inflamação e o estresse oxidativo em maratonistas. Essas ações foram atribuídas ao seu alto conteúdo de antocianinas e compostos fenólicos (ácidos clorogênico, cafeico, elágico). O interessante foi que, nesses estudos com esportistas que fizeram uso da bebida, houve relato frequente em relação à melhora na qualidade do sono. Uma explicação para essa melhora estaria no fato de a cereja ácida ser uma ótima fonte de melatonina, substância com propriedade reguladora do sono.

Com isso, foi desenvolvido, recentemente, o primeiro estudo procurando avaliar a ação da bebida de cereja ácida na regulação do sono. O estudo duplo cego, randomizado, placebo-controlado, foi desenvolvido com 16 idosos (a escolha desta faixa etária foi pelo aumento das taxas de insônia e dos benefícios de um tratamento não medicamentoso para esta população) que fizeram uso da bebida por 2 semanas. Nessa análise, o suco de cereja ácida apresentou efeito benéfico modesto na qualidade do sono e reduziu o grau de gravidade da insônia. Após comparação dos resultados obtidos com outros estudos, os autores concluíram que o efeito do suco de cereja foi igual ou maior em comparação aos estudos com a valeriana<sup>77</sup>.

O óleo de semente de alface tem sido utilizado na medicina popular desde os tempos antigos como sonífero, para alívio da dor e da inflamação. Sua composição é rica em ácido oleico (61,5%),  $\beta$ -sitosterol e vários antioxidantes. Apesar desse conhecimento, poucos são os estudos clínicos conduzidos para avaliar o efeito do óleo no tratamento da insônia. Com essa finalidade, um estudo egípcio foi desenvolvido com 60 pacientes com insônia que foram randomizados para receberem 1 g de óleo de semente de alface ou placebo toda noite. Após 1 semana de suplementação, o estudo demonstrou benefícios com a suplementação do óleo tanto nos parâmetros relacionados à ansiedade quanto à qualidade do sono, sem efeitos colaterais<sup>78</sup>.



## ► Distúrbios do sono e atividade física

O exercício físico é uma modalidade de tratamento não farmacológico para os distúrbios do sono.

A intensidade e a duração do exercício físico são extremamente importantes, pois quando se eleva a sobrecarga até um nível ideal, ocorre melhor resposta da qualidade do sono. Por outro lado, quando a sobrecarga imposta pelos exercícios é extremamente alta, ocorre uma influência negativa direta sobre a qualidade do sono<sup>79</sup>.

Entre as substâncias que têm sido descritas como moduladoras do sono estão as citocinas produzidas no período de recuperação após uma sessão de exercício agudo. Vários estudos têm verificado que o exercício físico pode alterar a concentração plasmática das citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, podem modular o sono. Um certo número de fatores parece mediar esse efeito do exercício, incluindo a duração, a intensidade e a forma de exercício, além da temperatura corporal e as alterações metabólicas<sup>80</sup>.

As concentrações de melatonina endógena também são afetadas pelo exercício, embora existam resultados contraditórios em relação aos fatores envolvidos neste efeito<sup>81</sup>. Esses resultados contraditórios podem ser devidos às diferenças nas condições de iluminação e de duração de dias de exercício. É também possível que a intensidade do exercício e a idade do praticante também sejam fatores que exerçam influência<sup>82,83</sup>. Atkinson *et al.*<sup>81</sup> concluíram que mais trabalhos científicos são necessários para identificar os efeitos crônicos do treinamento físico sobre os níveis de melatonina, bem como se tais efeitos crônicos estão associados aos distúrbios do sono que muitas vezes são relatados por atletas com *overtraining*.

Em um estudo, Lucia *et al.*<sup>84</sup> examinaram ciclistas de classe mundial durante o *Tour* da Espanha por 3 semanas. Descobriram que embora os níveis urinários de melatonina (avaliada através de um metabólito) tenham aumentado durante a noite em comparação com os valores pré-fase, houve um declínio desta substância com a progressão da corrida.

A proposta de que a prática de atividade física está intimamente associada à melhoria da qualidade do sono tem sido avaliada em vários ensaios clínicos.

Foi desenvolvido um estudo randomizado para avaliar a eficácia da atividade física aeróbica moderada concomitante à higiene do sono na melhora de humor, sono e qualidade de vida em idosos com insônia crônica. O grupo que praticou atividade física apresentou melhora na qualidade, latência, duração e eficiência do sono quando comparado ao grupo-controle. Portanto, a atividade física aeróbica em combinação com a higiene do sono demonstrou ser uma abordagem terapêutica eficaz para melhorar a qualidade do sono em idosos com insônia crônica<sup>85</sup>.

Em outro estudo, o treinamento físico por 2 meses associado à terapia com CPAP nos pacientes portadores da síndrome da apneia obstrutiva do sono apresentou efeito benéfico na qualidade de vida (disposição física e percepção de saúde em geral), no estado de humor (tensão e fadiga) e na redução da sonolência diurna<sup>86</sup>.

Sabe-se que um fator importante para o ganho de desempenho é um período de recuperação adequado e este, sem dúvida alguma, inclui o sono. A importância do sono na recuperação entre as sessões de treinamento torna-se mais evidente, em vista da associação entre a secreção de GH e o sono de ondas lentas, podendo-se inferir a importância de um sono adequado para a restauração corporal<sup>87</sup>.

É crescente o número de esportes com duração superior a um dia, como, o ultraciclismo. Nesses esportes, normalmente os atletas enfrentam diversas situações estressantes, como privação



de sono, restrição alimentar e fadiga física e mental. A privação de sono pode ter efeitos negativos, podendo influenciar a *performance* e, eventualmente, a própria saúde dos atletas, uma vez que estes podem ter dificuldade de raciocínio e concentração, prejuízo de julgamento, irritabilidade e desorientação<sup>87</sup>.

Muito se discute se a prática de atividade física noturna pode prejudicar a qualidade/quantidade do sono. Em um estudo recente, foi investigada a influência de diferentes intensidades e durações de exercício físico praticado antes de dormir sobre o padrão de sono. Foram selecionados 17 homens saudáveis com bom padrão de sono, que foram submetidos a análises polissonográficas realizadas no início e após cada protocolo experimental. O estudo demonstrou um aumento da eficiência do sono ( $p = 0,016$ ) entre todos os protocolos em comparação com os dados de base. Além disso, foram verificados aumento na latência do sono REM ( $p = 0,047$ ) e diminuição da fase 1 do sono ( $p = 0,046$ ). Dessa forma, a prática de exercício físico noturno contribuiu para melhora do padrão de sono<sup>88</sup>.

## ► Fitoterápicos

### ■ *Passiflora incarnata*, L.

Existem diversas espécies de passiflora, mas a mais estudada é a *incarnata*.

Os componentes químicos principais da *Passiflora incarnata* incluem flavonoides, maltol, glicosídeos cianogênicos e alcaloides indólicos do tipo harmano<sup>80</sup>.

A atividade farmacológica do gênero *Passiflora* é atribuída primeiramente aos alcaloides e aos flavonoides. Os alcaloides inibem a enzima monoamina oxidase (MAO). A MAO é uma enzima que degrada a serotonina. Deve-se lembrar que a serotonina é a precursora da melatonina na glândula pineal<sup>87,88</sup>.

O composto crisisna, isolado da *Passiflora*, possui efeitos ansiolíticos, devido à sua ação agonista dos receptores benzodiazepínicos no cérebro. A aspergina possui ação antiespasmódica e anti-inflamatória<sup>86</sup>.

A habilidade da *Passiflora* em reduzir a ansiedade e apresentar efeito hipnótico faz desta planta um agente útil como adjuvante no tratamento de insônia, palpitações e outras anormalidades do ritmo cardíaco, pressão arterial elevada, insônia, neurose, nervosismo, dor e outras condições<sup>85</sup>.

### Aplicação clínica

- Indicação: ação sedativa, antiespasmódica e anti-inflamatória. Indicada no tratamento de insônia, irritação, agitação e estresse<sup>85–88</sup>
- Efeitos colaterais e interações:
  - Raros, com náuseas, bradicardia e arritmia
  - Não deve ser usada por pessoas com hipotensão arterial e sonolência
  - Evitar o uso na gestação (não há estudos sobre teratogenicidade, porém, há evidências de estimulação uterina causada pela planta) e na lactação
  - Pode potencializar os efeitos de sedativos, hipnóticos, álcool e anti-histamínicos e os efeitos analgésicos dos derivados da morfina
  - Doses muito elevadas de *Passiflora* podem causar intoxicação cianídrica, com sonolência,

## ■ **Matricaria recutita**

A camomila, nome popular, é conhecida pela sua ação ansiolítica e indutora do sono, além de possuir propriedades analgésicas, antissépticas e anti-inflamatórias. A camomila contém grande número de compostos fenólicos, entre eles os flavonoides<sup>84</sup>.

Os flavonoides presentes na camomila, como apigenina e luteolina, podem contribuir para diversos efeitos terapêuticos, entre eles antiespasmódico, sedativo, antiulcerogênico, antimicrobiano, entre outros<sup>84</sup>.

O fitoterápico age através da ligação com os receptores benzodiazepínicos no cérebro, exercendo, assim, um efeito sedativo suave<sup>81</sup>.

A atividade hipnótica de extratos de camomila e *Passiflora* foi avaliada em modelos de ratos com distúrbio do sono. Nesse estudo, somente a camomila apresentou efeito significativo na redução da latência do sono. Em uma segunda análise, administraram um antagonista do receptor benzodiazepínico juntamente com o extrato de camomila e isto antagonizou a ação da camomila sobre a redução da latência do sono, levando os autores desse artigo a concluir que a camomila é um fitoterápico que possui atividade hipnótica com ação semelhante à dos benzodiazepínicos<sup>81</sup>.

### **Aplicação clínica**

- Indicação: ação anti-inflamatória e sedativa. Utilizada em má digestão, estresse, insônia e inflamações<sup>80–84</sup>
- Contraindicações:
  - Não deve ser usada durante a gestação devido à sua ação emenagoga e estimulante uterina
  - Não deve ser usada por pessoas com hipersensibilidade ao pólen das flores
  - Não deve ser usada por pessoas que estejam usando varfarina e ciclosporina em quantidades elevadas<sup>80–84</sup>.

## ■ **Magnolia officinalis e Phellodendron amurense**

O extrato da casca de *Magnolia officinalis* e seu componente ativo, honokiol, têm sido estudados em modelos animais comparando-se sua atividade ao fármaco diazepam (um ansiolítico benzodiazepínico usado para tratar transtornos de ansiedade desde a década de 1960). Alguns estudos demonstraram que a *Magnolia* apresenta ação ansiolítica sem os efeitos colaterais comuns do diazepam (disfunção motora, sedação ou amnésia)<sup>79,89</sup>.

A berberina, um componente do extrato de *Phellodendron*, também apresentou propriedades ansiolítica e antidepressiva em estudos desenvolvidos com ratos<sup>90,91</sup>.

Em estudos prévios, uma combinação de extratos de *Magnolia* e *Phellodendron* demonstrou melhorar sintomas de ansiedade e sensação de bem-estar. Outro estudo também demonstrou que o suplemento combinado desses fitoterápicos foi capaz de reduzir o cortisol salivar e aumentar a desidroepiandrosterona (DHEA)<sup>92</sup>.

Pesquisadores desenvolveram um estudo clínico randomizado, placebo-controlado, conduzido com 40 mulheres com sobrepeso na pré-menopausa que sofriam de ansiedade. Essas mulheres fizeram uso do combinado dos dois fitoterápicos (250 mg, 3 vezes/dia) ou placebo. Ao término da sexta semana de suplementação, aquelas que receberam o composto apresentaram redução

significativa da ansiedade transitória. No entanto, não houve diferença significativa em relação a depressão, ansiedade “crônica” e níveis de cortisol salivar. Os autores apontaram como principal limitação ao estudo o baixo número de participantes<sup>93</sup>.

## ► Suplementos com efeito adaptogênico

Na adequada abordagem das insônias deve ser levado em consideração o tratamento não só dos sintomas noturnos e da doença de base (p. ex., doenças psiquiátricas, distúrbios respiratórios, drogas e álcool), como também das manifestações diurnas.

Com essa finalidade, medicamentos e suplementos adaptógenos têm sido utilizados no tratamento de fadiga e sonolência diurna. Os adaptógenos são recursos utilizados para melhorar a capacidade do organismo em lidar com situações de estresse (psicológico ou fisiológico), aumentando a vitalidade, a longevidade e a disposição física e mental. A seguir, alguns exemplos de adaptógenos naturais<sup>94–96</sup>.

### ■ Ginseng

O *Panax ginseng* tem sido utilizado medicinalmente durante milhares de anos na China, na Coreia e no Japão. Esse fitoterápico é conhecido como adaptógeno e tônico restaurador amplamente utilizado na medicina tradicional chinesa<sup>97</sup>.

Embora haja vários tipos de ginseng, é o tipo *Panax ginseng* que mais apresenta propriedades energéticas e antiestresse relatadas em estudos<sup>97,98</sup>.

A raiz da planta é utilizada há séculos para aumento dos níveis de energia e redução dos níveis de estresse, fadiga e ansiedade. Outras aplicações clínicas do *Panax ginseng* menos difundidas incluem infertilidade, doença hepática, imunomodulação, menopausa e disfunção erétil<sup>97,98</sup>.

Os compostos ativos do ginseng são as saponinas conhecidas como ginsenósídeos<sup>99</sup>.

#### Aplicação clínica

- Indicação: para aumento dos níveis de energia; para controle do estresse; efeito tônico<sup>97–100</sup>
- Efeitos colaterais: doses elevadas podem associar-se a efeitos secundários, como hipertensão arterial, náuseas, diarreia, mastalgia, cefaleia, insônia e erupções cutâneas. Não há estudos de segurança em relação ao uso durante a gestação ou a lactação<sup>97–100</sup>.

### ■ Rodíola (*Rhodiola rosea*)

A *Rhodiola rosea* é amplamente distribuída no Ártico e nas regiões montanhosas da Europa e da Ásia. É uma planta popular na medicina tradicional na Europa Oriental e na Ásia, utilizada para o controle do estresse, como tônico físico e mental, no tratamento da depressão e no aumento do desempenho no trabalho, reduzindo a fadiga e prevenindo doenças de altitude elevada<sup>101</sup>.

A *Rhodiola rosea* tem sido estudada na Rússia e na Escandinávia por mais de 35 anos, com literatura dando suporte às suas propriedades adaptogênicas.

Cerca de 28 compostos já foram isolados das raízes e da parte aérea da *Rhodiola rosea*. As raízes contêm uma variedade de substâncias biologicamente ativas, incluindo ácidos orgânicos, flavonoides, taninos e glicosídeos fenólicos. Uma gama de compostos antioxidantes também tem sido identificada na planta, incluindo p-tirosol, ácidos orgânicos (ácido gálico, ácido cafeico e

ácido clorogênico) e flavonoides (catequinas e proantocianidinas)<sup>101,102</sup>.

As propriedades adaptogênicas e estimulantes do SNC desse fitoterápico têm sido atribuídas, principalmente, à sua capacidade de influenciar os níveis e a atividade de monoaminas e peptídios opióides, tais como as  $\beta$ -endorfinas<sup>101-103</sup>.

A administração oral de um extrato de *Rhodiola rosea* na água de ratos durante 10 dias modulou a produção de neurotransmissores no córtex cerebral, no tronco cerebral e no hipotálamo. No córtex cerebral e no tronco cerebral, os níveis de norepinefrina e dopamina diminuíram, enquanto a quantidade de serotonina aumentou substancialmente. Acredita-se que a *Rhodiola rosea* facilite o transporte de neurotransmissores no cérebro e tenha a capacidade de inibir a MAO<sup>101-103</sup>.

Além desses efeitos centrais, a *Rhodiola rosea* tem demonstrado prevenir a liberação de catecolaminas e a elevação do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) no miocárdio, além de reduzir o esgotamento de catecolaminas na adrenal induzido pelo estresse agudo<sup>101</sup>.

Nos estudos com a sua suplementação, a *Rhodiola rosea* demonstrou capacidade de aumentar a utilização do oxigênio, evidenciada pelo incremento na saturação da hemoglobina e na pressão parcial de oxigênio (PO<sub>2</sub>) no sangue. Inclusive, esse fitoterápico apresentou ação redutora do estresse oxidativo induzido pela hipoxia nos indivíduos submetidos a grandes altitudes. Também há estudos com redução da fadiga mental e física de médicos que trabalham em esquema de plantão noturno<sup>103</sup>.

### Aplicação clínica

- Indicação: para controle do estresse (efeito adaptogênico); para desempenho em esportes de resistência e como tônico físico e mental<sup>101-104</sup>
- Contraindicação: não há contraindicações ou interações conhecidas com outros medicamentos ou ervas, mas há relatos isolados de reações alérgicas leves (eritemas)<sup>101-104</sup>.

## ► Tratamento farmacológico

Várias classes de medicamentos podem ser utilizadas no tratamento dos indivíduos com distúrbios do sono que não respondem às medidas não farmacológicas. Dentre os medicamentos mais utilizados destacam-se os agonistas do receptor benzodiazepínico, os antidepressivos, os antipsicóticos e os anti-histamínicos<sup>105,106</sup>.

No entanto, deve ser levado em consideração que a eficácia e a tolerabilidade desses medicamentos variam de forma significativa entre os indivíduos e estes devem ser continuamente avaliados antes e durante o seu emprego<sup>107</sup>.

Em pacientes adultos e idosos, alguns princípios básicos que norteiam a prescrição de medicamentos no tratamento da insônia são:

- Na insônia aguda, as medicações devem ser prescritas por um curto período de tempo (p. ex., uso regular por não mais de 3 a 4 semanas)
- Na insônia crônica, deve ser evitado o uso contínuo de indutores de sono com a utilização de dosagens intermitentes do medicamento (p. ex., 2 a 4 vezes/semana)
- Deve ser prescrito, sempre que possível, um único fármaco. Essa medida reduz os custos e o

risco de interação medicamentosa

- Em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado com doses menores do que as utilizadas habitualmente em adultos jovens. Também devem ser evitados fármacos com meia-vida longa
- Todo medicamento deve ser descontinuado de forma gradual para evitar sintomas de abstinência ou, antes da suspensão, deve-se substituir um fármaco de curta ação por um outro de ação intermediária ou longa
- Grande atenção deve ser dada à insônia de rebote que pode se seguir à descontinuação abrupta dos fármacos
- Sempre que possível, devem ser utilizados agentes com meia-vida de eliminação mais curta para reduzir a sensação diurna de sonolência<sup>105-108</sup>.

## ► Considerações finais

Os distúrbios do sono apresentam elevada prevalência e estão relacionados com os estados pró-inflamatório e pró-oxidativo, contribuindo, assim, para o desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas, entre outras comorbidades. Portanto, os profissionais de saúde devem ficar atentos aos seus sinais e sintomas, sejam estes noturnos ou diurnos, assim como aos fatores e doenças associados.

Antes e durante a terapia medicamentosa, intervenções comportamentais, alimentares e cognitivas devem ser implementadas, com consistentes relatos na literatura de desfechos bem-sucedidos.

## ► Referências bibliográficas

1. National Sleep Foundation. Sleep in America Poll. Washington, DC: National Sleep Foundation; 2002.
2. McNamara P, Johnson P, Mc Laren D et al. REM and NREM sleep mentation. *Int Rev Neurobiol*. 2010;92:69-86.
3. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:15-54.
4. McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*. 2007;8:302-30.
5. Shapiro CM, Dement WC. ABC of sleep disorders. Impact and epidemiology of sleep disorders. *BMJ*. 1993;306:1604-7.
6. Blanco M, Kriber N, Cardinali DP. A survey of sleeping difficulties in an urban Latin American population. *Rev Neurol*. 2004;39:115-9.
7. Monti JM. Primary insomnia: differential diagnosis and treatment. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:31-4.
8. Berlim MT, Lobato MI, Manfro GG. Diretrizes e algoritmo para o manejo da insônia. Porto Alegre: Artmed; 2005 (p. 385).
9. Schenck CH, Mahowald MW, Sack RL. Assessment and management of insomnia. *JAMA*. 2003;289:2475-9.
10. Boulos MI, Murray BJ. Current evaluation and management of excessive daytime sleepiness. *Can J Neurol Sci*. 2010;37:167-76.
11. Pagel JF. Excessive daytime sleepiness. *Am Fam Physician*. 2009;79:391-6.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.

13. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B et al. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest*. 2011;121:2133-41.
14. Barion A. Circadian rhythm sleep disorders. *Dis Mon*. 2011;57:423-37.
15. Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep*. 1995;18: 908-11.
16. Chesson AL, Hartse K, Anderson M et al. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. *Sleep*. 2000;23:1-5.
17. Poyares D, Pinto Jr LR, Tavares S et al. I Consenso Brasileiro de Insônia, Sociedade Brasileira do Sono e Federação Latino-Americana das Sociedades de Sono. *Hypnos*. 2003;4.
18. Pace-Schott EF, Spencer RM. Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Prog Brain Res*. 2011;191:75-89.
19. Silber MH. Chronic Insomnia. *N Engl J Med*. 2005;353:803-10.
20. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6:97-111.
21. Rajput V, Bromley SM. Chronic insomnia: a practical review. *Am Fam Physician*. 1999;60:1431-42.
22. Grunstein D. Insomnia: diagnosis and management. *Aust Fam Physician*. 2002;31:1-6.
23. Sehgal A, Mignot E. Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell*. 2011;146:194-207.
24. Bonnet M, Arand DL. The consequences of a week of insomnia. *Sleep*. 1996;19:581-8.
25. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:S7-10.
26. Pigeon WR. Diagnosis, prevalence, pathways, consequences & treatment of insomnia. *Indian J Med Res*. 2010;131:321-32.
27. Shibley HL, Malcolm RJ, Veatch LM. Adolescents with insomnia and substance abuse: consequences and comorbidities. *J Psychiatr Pract*. 2008;14:146-53.
28. Benca RM. Consequences of insomnia and its therapies. *J Clin Psychiatry*. 2001;10:33-8.
29. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H et al. Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16:83-94.
30. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2119-26.
31. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*. 2002;288:1471-2.
32. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM et al. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med*. 2009;169:62-7.
33. Irwin MR, Wang M, Compomayor CO et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med*. 2006;166:1756-62.
34. Taheri S. The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity. *Arch Dis Child*. 2006;91:881-4.
35. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:402-12.
36. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*. 2008;16:643-53.
37. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J et al. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med*. 2010;153:435-41.
38. Morselli L, Leproult R, Balbo M et al. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24:687-702.
39. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011;14:402-12.
40. Spiegel K, Tasali E, Penev P et al. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin



- levels, elevated ghrelin levels and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2011;141:846-50.
41. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:126-33.
  42. Noal RB, Menezes AMB, Canani FC et al. Ronco habitual e apnéia obstrutiva observada em adultos. *Rev Saúde Pública.* 2008;42:224-33.
  43. Kotecha B. The nose, snoring and obstructive sleep apnoea. *Rhinology.* 2011;49:259-63.
  44. Hoffstein V. Snoring. *Chest.* 1996;109:201-22.
  45. Hoffstein V. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22:667-89.
  46. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:549-54.
  47. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2010;31:179-86.
  48. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia. J Bras Pneumol.* 2007;33:93-100.
  49. Collop NA. Obstructive sleep apnea syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:13-24.
  50. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F et al. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7:271-8.
  51. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med.* 2009;5:71-8.
  52. Zamarron C, Paz VG, Riveiro A. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence. *Eur J Intern Med.* 2008;19:390-8.
  53. Bonsignore MR, Zito A. Metabolic effects of the obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:255-60.
  54. Svatikova A, Wolk R, Gami AS et al. Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2005;5:53-8.
  55. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011;140:534-42.
  56. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM et al. Obesity and obstructive sleep apnea pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 2008.
  57. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM et al. Endothelium in obstructive sleep apnea inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular. *Circulation.* 2008;117:2270-8.
  58. Selmi C, Montano N, Furlan R et al. Inflammation and oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome. *Exp Biol Med.* 2007;232:1409-13.
  59. Tasali E. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. Alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:207-17.
  60. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Brit Med J.* 2008;320:479-82.
  61. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA et al. Nonpharmacological treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 1999;22:1134-56.
  62. Chesson Jr AL, Anderson MD, Littner M et al. Practical parameters for the nonpharmacological treatment of chronic insomnia. *Sleep.* 1999;22:1128-33.
  63. Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev.* 2003;7:215-25.

- Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R et al. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. 2004;164:1888-96.
65. Abbas A, Raju J, Milles J et al. A circadian rhythm sleep disorder: melatonin resets the biological clock. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40:311-3.
66. Rios ER, Venancio ET, Rocha NF et al. Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. *Int J Neurosci*. 2010;120:583-90.
67. Van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1605-14.
68. Sudgen D. Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland. *Experientia*. 1989;45:922-31.
69. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F et al. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:82-90.
70. Huss M, Volp A, Grabo MS. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems – an observational cohort study. *Lipids in Health and Disease*; 2010.
71. Sears B, Bell S. The zone diet: an anti-inflammatory, low glycemic-load diet. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004;2:24-38.
72. Adam O. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2003;23:27-36.
73. Adam O. Anti-inflammatory diet in rheumatic diseases. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49:703-17.
74. Day RM, Matus IA, Suzuki YJ et al. Plasma levels of retinoids, carotenoids and tocopherols in patients with mild obstructive sleep apnea. *Respirology*. 2009;14:1440-843.
75. Burckhardt IC, Gozal D, Dayyat E et al. Green tea catechin polyphenols attenuate behavioral and oxidative responses to intermittent hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1135-41.
76. Barcelo A, Barbe F, de la Peña M et al. Antioxidant status in patients with sleep apnea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir*. 2006;27:756-60.
77. Pigeon WE, Carr M, Gorman C et al. Effects of a tart cherry juice beverage on the sleep of older adults with insomnia: a pilot study. *J Med Food*. 2010;13:579-83.
78. Yakoot M, Helmy S, Fawal K. Pilot study of the efficacy and safety of lettuce seed oil in patients with sleep disorders. *International Journal of General Medicine*. 2011;4:451-6.
79. Vuori I, Urponen H, Hasan J et al. Epidemiology of exercise effects on sleep. *Acta Physiol Scand*. 1998;574:3-7.
80. Santos RV, Tufik S, de Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev*. 2007;11:231-9.
81. Atkinson G, Drust B, Reilly T et al. Relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Med*. 2003;33:809-31.
82. Buxton OM, Lhermitebaleriaux M, Hirschfield U et al. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms*. 1997;12:568-74.
83. Barriga C, Marchena JM, Ortega E et al. Melatonin levels and exercise in adolescent boys and girls. *Biog Amines*. 2000;15:643-65.
84. Lucia A, Diaz B, Hoyos J et al. Hormone levels of world class cyclists during the Tour of Spain stage race. *Br J Sports Med*. 2001;35:424-30.
85. Reid KJ, Baron KG, Lu B. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Med*. 2010;11:934-40.
86. Ackel-D'Elia C, da Silva AC, Silva RS et al. Effects of exercise training associated with continuous positive

airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*; 2011.

87. Clark R. Regional Sleep Disorders Center. High St Columbus. 2005;614:443-780.
88. Flausino NH, Prado JMS, de Queiroz SS et al. Physical exercise performed before bedtime improves the sleep pattern of healthy young good sleepers. *Psychophysiology*. 2012;49:186-92.
89. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutrition Journal*. 2010;9:42.
90. Índice Terapêutico Fitoterápico: ITF. 1. ed. Petrópolis: EPUB; 2008.
91. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: a review update. *J Ethnopharmacol*. 2004;94:1-23.
92. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol*. 2005;19:414-21.
93. Tavano ECR, Tavares AR, Takaki M et al. Conteúdos de compostos fenólicos e flavonóides em plantas de camomila (*Matricaria recutita* L. – Asteraceae) cultivadas *in vivo* e *in vitro*. *Naturalia*. 2009;32:67-77.
94. Maruyama Y, Kuribara H, Morita M et al. Identification of magnolol and honokiol as anxiolytic agents in extracts of saiboku-to, an oriental herbal medicine. *J Nat Prod*. 1998;61:135-8.
95. Kuribara H, Stavinoha WB, Maruyama Y. Behavioural pharmacological characteristics of honokiol, an anxiolytic agent present in extracts of *Magnolia* bark, evaluated by an elevated plus-maze test in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50:819-26.
96. Peng WH, Wu CR, Chen CS et al. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors. *Life Sci*. 2004;75:2451-62.
97. Peng WH, Kuan-Lin L, Yi-Hsuen L et al. Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. *Life Sci*. 2007;81:933-8.
98. Garrison R, Chambliss WG. Effect of a proprietary *Magnolia* and *Phellodendron* extract on weight management: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Altern Ther Health Med*. 2006;12:50-4.
99. Kalman DS, Feldman S, Feldman R et al. Effect of a proprietary *Magnolia* and *Phellodendron* extract on stress levels in healthy women: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*. 2008;21:11.
100. Salter S, Brownie S. Treating primary insomnia – the efficacy of valerian and hops. *Aust Fam Physician*. 2010;39:433-7.
101. Weeks BS. Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action: *Relarian*. *Med Sci Monit*. 2009;15:A256-62.
102. Saeed SA, Bloch RM, Antonacci DJ. Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders. *Am Fam Physician*. 2007;76:549-56.
103. Taibi DM, Landis CA, Petry H et al. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev*. 2007;11:209-30.
104. Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Curr Clin Pharmacol*. 2009;4:198-219.
105. Wiegant FA. Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans*. *Biogerontology*. 10:27-42.
106. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia*. 2000;71:S1-5.
107. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. *Panax ginseng*. Monograph. *Altern Med Rev*. 2009;14:172-6.
108. Chan SW. *Panax ginseng*, *Rhodiola rosea* and *Schisandra chinensis*. *Int J Food Sci Nutr*; 2011.



## Recursos Ergogênicos



- 22** Aminoácidos de Cadeia Ramificada
- 23** Creatina
- 24** Carnitina
- 25** Glutamina
- 26** Ácido  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato | Efeito da Suplementação no Treinamento Físico
- 27** Whey Protein,
- 28** Ácido Linoleico Conjugado | Efeito na Composição Corporal e Saúde Humana
- 29** Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3 e Exercício Físico
- 30** Cafeína e Desempenho Físico em Exercícios Aeróbicos e Anaeróbicos





# Aminoácidos de Cadeia Ramificada

Marcelo Macedo Rogero



## ► Introdução

Aminoácidos são as unidades básicas da composição de uma proteína. Em humanos saudáveis, nove aminoácidos são considerados essenciais, uma vez que não podem ser sintetizados endogenamente e, portanto, devem ser ingeridos por meio da dieta. Dentre os aminoácidos essenciais, incluem-se os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR): valina, isoleucina e leucina<sup>1</sup>.

A necessidade de ingestão de cada aminoácido essencial pelo organismo para a síntese proteica e de compostos nitrogenados não proteicos determina a quantidade diária de ingestão de cada aminoácido essencial. Cabe destacar que a maior parte da necessidade diária de ingestão de proteínas é voltada para atender à demanda do organismo em relação à síntese proteica. Nesse contexto, verifica-se que a adequada ingestão de ACR é fundamental para o crescimento e o desenvolvimento normais<sup>2</sup>.

Em indivíduos adultos, ACR são relevantes para a manutenção da proteína corporal, além de serem fontes de nitrogênio para a síntese de alanina e glutamina. Existem evidências demonstrando o papel fundamental dos ACR – especialmente a leucina – na regulação de processos anabólicos envolvendo tanto a síntese quanto a degradação proteica muscular. Além disso, ACR apresentam potenciais efeitos terapêuticos, uma vez que esses aminoácidos podem atenuar a perda de massa magra durante a redução de massa corporal; favorecer o processo de cicatrização; melhorar o equilíbrio proteico muscular em indivíduos idosos; e propiciar efeitos benéficos no tratamento de

patologias hepáticas e renais. No tocante à doença hepática, verifica-se que ACR são relevantes, uma vez que são principalmente metabolizados no tecido muscular em vez de no tecido hepático. Cabe ressaltar que não existem ainda metodologias válidas para determinar a deficiência, a adequação e o excesso de ingestão de ACR, fato este que futuramente pode melhor caracterizar o seu uso em determinadas patologias<sup>2-5</sup>.

Os ACR são extensivamente utilizados por atletas com base na premissa de que estes aminoácidos podem promover anabolismo proteico muscular, atuar em relação à fadiga central, favorecer a secreção de insulina, melhorar a imunocompetência, diminuir o grau de lesão muscular induzido pelo exercício físico e aumentar a *performance* de indivíduos que se exercitam em ambientes quentes.

## ► Aminoácidos de cadeia ramificada

Os ACR são L- $\alpha$ -aminoácidos e possuem uma cadeia lateral apolar que não faz ligações ou doa prótons, nem participa em pontes de hidrogênio ou ligações iônicas (Figura 22.1). Em proteínas encontradas em soluções aquosas, as cadeias laterais desses aminoácidos apolares tendem a se agrupar no interior da proteína, devido à hidrofobicidade dos grupos R apolares, que preenchem o interior da proteína enovelada, ao mesmo tempo que auxiliam a conferir a forma tridimensional proteica<sup>6,7</sup>.

A leucina ( $C_6H_{13}O_2N$ ), a valina ( $C_5H_{11}O_2N$ ) e a isoleucina ( $C_6H_{13}O_2N$ ) apresentam, respectivamente, pesos moleculares de 131,18, 117,15 e 131,18; concentração plasmática média de 120  $\mu\text{mol}/\ell$ , 220  $\mu\text{mol}/\ell$  e 63  $\mu\text{mol}/\ell$ ; concentração intramuscular na forma livre média de 133  $\mu\text{mol}/\ell$ , 253  $\mu\text{mol}/\ell$  e 68  $\mu\text{mol}/\ell$  de água intracelular; e concentração na proteína muscular humana de 59,5 mmol, 43,5 mmol e 41,9 mmol/100 g de proteína. A concentração de ACR também difere em relação ao tipo de fibra muscular, sendo 20 a 30% maior em fibras de contração lenta em comparação àsquelas de contração rápida. Os ACR correspondem a cerca de 35% dos aminoácidos essenciais em proteínas musculares e, uma vez que a massa muscular de humanos é de cerca de 40 a 45% da massa corporal total, verifica-se que grande quantidade de ACR está presente em proteínas musculares<sup>8-10</sup>.

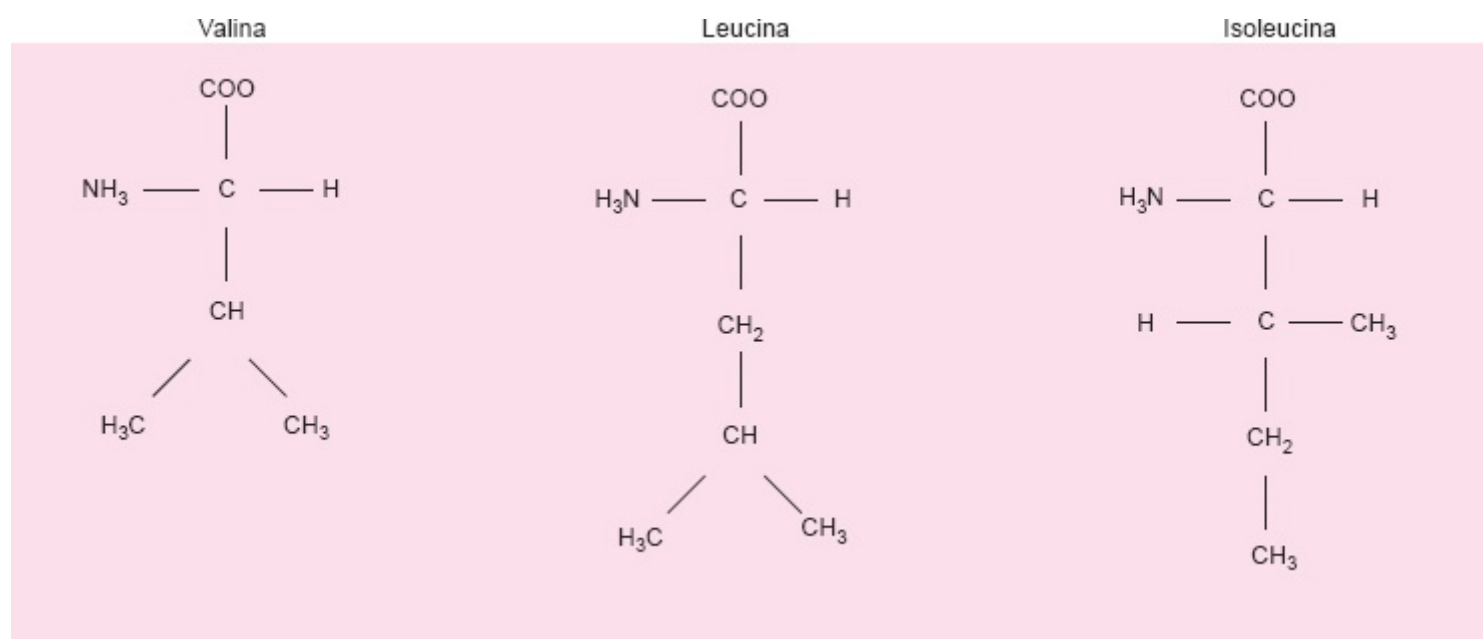
Animais apresentam limitado *pool* intracelular de aminoácidos livres, que permanece bastante constante, ao mesmo tempo que se observa que o músculo esquelético contém o maior *pool* de aminoácidos livres corporal, que corresponde a 3 a 5 g do total de aminoácidos livres por quilograma de tecido. No *pool* intracelular de aminoácidos livres, os ACR representam apenas cerca de 0,1 g por quilograma de músculo. Portanto, o tamanho do *pool* de ACR livres é bastante pequeno em comparação com o conteúdo total de ACR presentes na proteína muscular. Esse fato é importante, uma vez que os ACR na forma livre – especialmente a leucina – desempenham relevantes funções no metabolismo de proteínas. Tendo em vista que os ACR perfazem significativa parte dos aminoácidos essenciais presentes na alimentação diária, deficiências de ingestão desses nutrientes não ocorrem naturalmente<sup>5,11,12</sup>.

## ► Metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada

No tocante ao metabolismo dos ACR, inicialmente cabe ressaltar as vias bioquímicas envolvidas no catabolismo desses aminoácidos. Diferentemente de outros aminoácidos, que são oxidados primariamente no tecido hepático, o sistema enzimático mais ativo para a oxidação dos ACR está

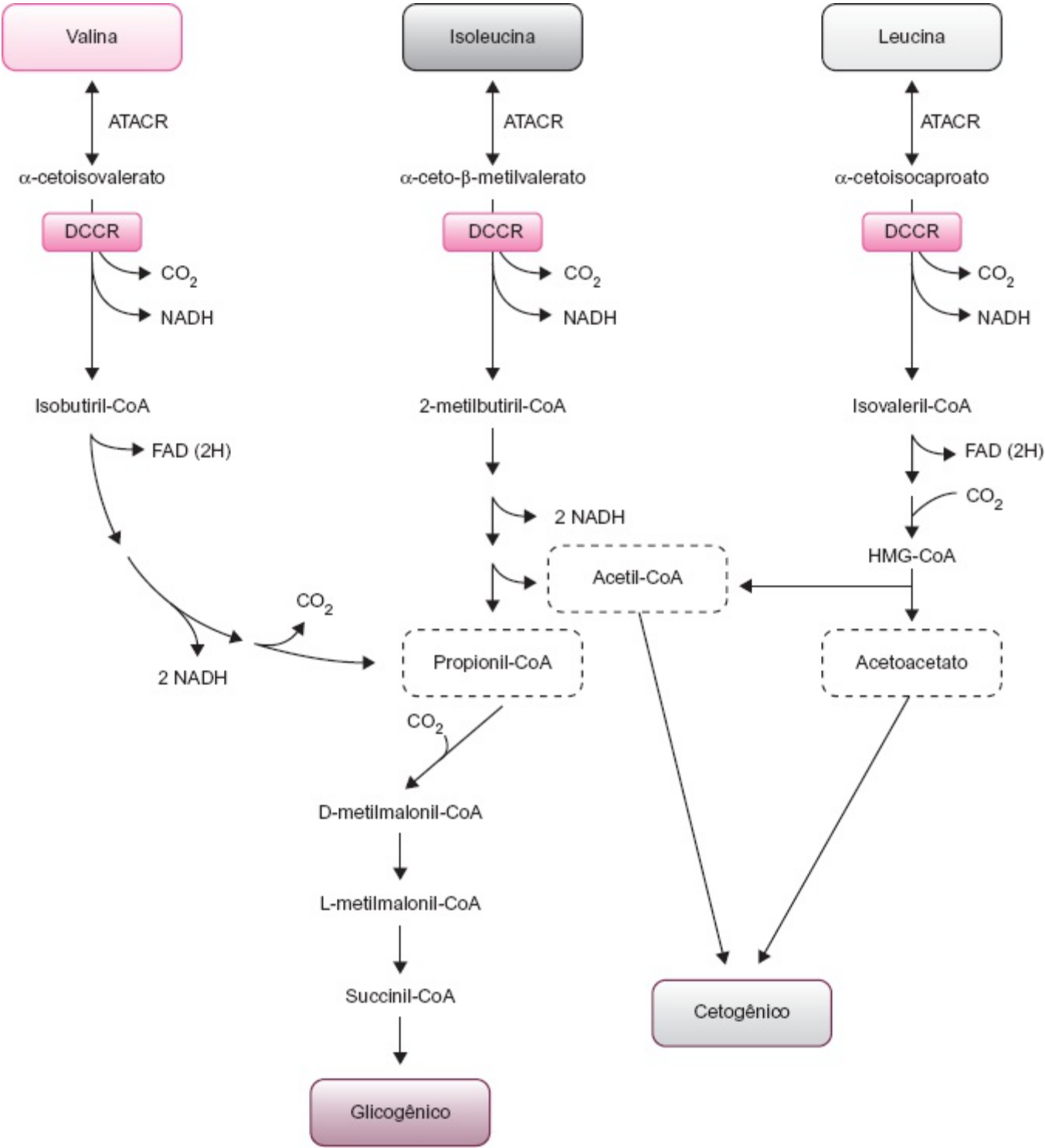
localizado no músculo esquelético. Apesar do fígado não poder diretamente catabolizar os ACR, este apresenta um sistema muito ativo para a degradação dos cetoácidos de cadeia ramificada oriundos dos correspondentes ACR. Essa distribuição tecidual específica do catabolismo dos ACR decorre da distribuição única das duas primeiras enzimas envolvidas no catabolismo dos ACR, ou seja, aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (ATACR) – que catalisa a transaminação dos ACR, em uma reação reversível – e o complexo enzimático desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada (DCCR) – que catalisa a descarboxilação oxidativa dos cetoácidos de cadeia ramificada, em uma reação irreversível. Essa distribuição é típica em tecidos de ratos, nos quais o músculo esquelético tem atividades alta e baixa de ATACR e DCCR, respectivamente, e no fígado a distribuição dessas enzimas ocorre de maneira oposta<sup>4,11,12</sup>.

A primeira reação envolvida no catabolismo dos ACR é a transaminação pelas isoenzimas ATACR – que são enzimas dependentes de piridoxal-fosfato (vitamina B<sub>6</sub>) e que aceitam os três ACR como substratos. No que concerne à atividade tecidual da enzima ATACR (atividade por grama de tecido úmido), verifica-se elevada atividade no coração e no rim, atividade intermediária no músculo esquelético e baixa atividade no fígado. Em células de mamíferos, duas ATACR estão presentes, sendo uma mitocondrial e outra, citosólica. A partir da reação catalisada pela ATACR, os ACR são convertidos nos seus respectivos cetoácidos, ou seja, a leucina é convertida em  $\alpha$ -cetoisocaproato (KIC); a isoleucina em  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -metilvalerato (KMV); e a valina em  $\alpha$ -cetoisovalerato (KIV). Concomitantemente, verifica-se que na reação catalisada pela ATACR há a conversão de  $\alpha$ -cetoglutarato – aceptor de nitrogênio oriundo dos ACR – em glutamato. A partir do glutamato, pode ocorrer a síntese de outros aminoácidos, como alanina e glutamina. Desse modo, a transaminação dos ACR fornece mecanismos para transferir o nitrogênio dos ACR de acordo com a necessidade do tecido por glutamato e outros aminoácidos não essenciais (Figura 22.2). Além disso, cabe ressaltar que as isoenzimas ATACR em mamíferos são muito específicas para ACR e glutamato, sendo a preferência de substratos a seguinte: isoleucina  $\geq$  leucina  $>$  valina  $\gg$  glutamato<sup>1,13,14</sup>.



**Figura 22.1** Fórmula estrutural dos aminoácidos de cadeia ramificada. Adaptada de Tom e Nair<sup>2</sup>.

Posteriormente à reação catalisada pela enzima ATACR e à consequente formação dos cetoácidos de cadeia ramificada, estes podem sofrer descarboxilação oxidativa mediada pelo complexo enzimático DCCR – presente na superfície interna da membrana interna mitocondrial. Por meio da reação catalisada pelo complexo DCCR, os cetoácidos de cadeia ramificada KIC, KMV e KIV são convertidos em isovaleril-coenzima A (CoA), 3-metilbutiril-CoA e isobutiril-CoA, respectivamente. A atividade da DCCR é maior no fígado, intermediária no rim e no coração e comparativamente baixa em músculo, tecido adiposo e cérebro<sup>5</sup>.



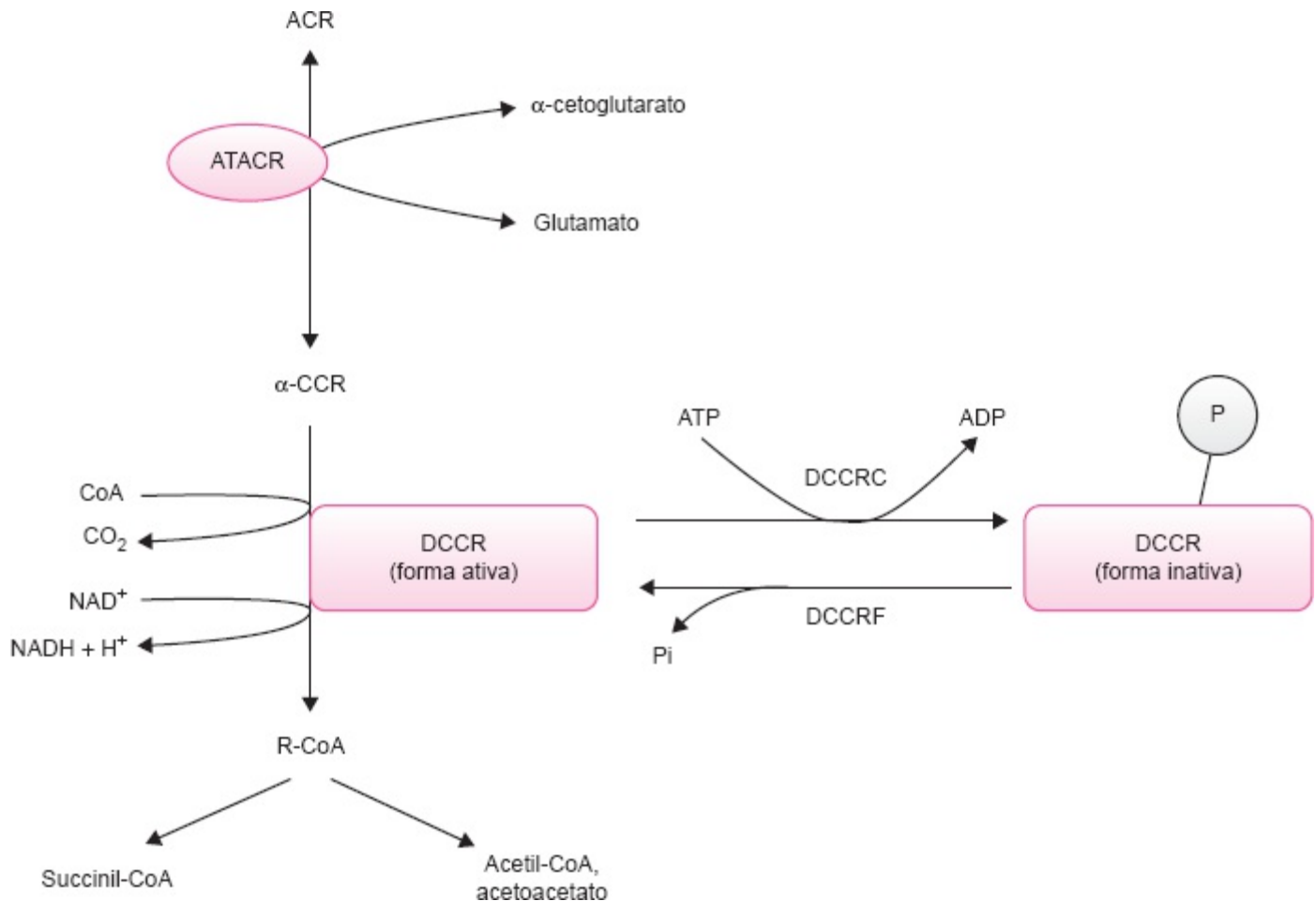
**Figura 22.2** Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR). Os aminoácidos valina e isoleucina formam propionil coenzima A (CoA), que pode ser convertido em succinil-CoA. Os aminoácidos leucina e isoleucina formam acetil-CoA. O aminoácido leucina pode formar acetoacetato. ATACR =

aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada; DCCR = desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada; FAD = dinucleotídeo de flavina e adenina; NADH = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido. Modificada de Smith *et al.*<sup>3</sup>.

A DCCR é a mais importante enzima regulatória na via catabólica dos ACR, sendo considerada a etapa controladora do fluxo do catabolismo dos ACR. O complexo consiste em três componentes catalíticos: uma descarboxilase de  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada (E1; heterotetrâmero de subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ ), uma transacilase di-hidrolipoil (E2) e uma di-hidrolipoil desidrogenase (E3). A atividade do complexo DCCR – diferentemente da atividade da ATACR – é altamente regulada por um ciclo de fosforilação/desfosforilação. A enzima DCCR cinase (DCCRC) promove a inativação da DCCR por meio da fosforilação da subunidade E1 $\alpha$  desse complexo, enquanto a DCCR fosfatase (DCCRF) é responsável pela ativação do complexo por meio da desfosforilação da subunidade E1 $\alpha$  (Figura 22.3)<sup>15,16</sup>.

O controle preciso da atividade do complexo DCCR é importante para conservação, bem como utilização dos ACR. A fosforilação do complexo DCCR ocorre quando há necessidade de conservar os ACR para a síntese de proteínas; a desfosforilação ocorre quando os ACR estão presentes em excesso. Um defeito genético – erro inato do metabolismo – relacionado ao complexo DCCR causa a doença denominada xarope de bordo, uma condição que claramente demonstra o quão importante é metabolizar o excesso de ACR, uma vez que a elevada concentração sanguínea desses aminoácidos ocasionada por essa patologia promove profunda disfunção neurológica e lesão cerebral<sup>17</sup>.

A ativação do complexo DCCR pode ser obtida a curto prazo pela inibição da atividade da enzima DCCRC por meio do KIC – produto resultante da transaminação da leucina. Análogos estruturais do KIC, incluindo o octanoato, o  $\alpha$ -cloro-isocaproato e o ácido clofibrico, também promovem a ativação do complexo DCCR por meio da inibição direta da DCCRC. Os mecanismos de controle a longo prazo incluem: (I) diminuição da expressão gênica das subunidades da DCCR por meio da baixa ingestão de proteínas; (II) aumento da expressão da DCCRC induzida pela dieta com baixo teor de proteínas e por hormônios da tireoide; e (III) diminuição da expressão da DCCRC decorrente da alta ingestão de proteínas, jejum, glicocorticoides e clofibrato. A partir desses fatos, verifica-se que a atividade da DCCR é significativamente diminuída em animais alimentados com dietas hipoproteicas ou tratados com hormônios da tireoide, porém, a atividade da DCCR aumenta em animais submetidos ao jejum, diabetes, sepse, câncer, uremia, infecções e doenças inflamatórias causadas por endotoxemia e citocinas<sup>13,18,19</sup>.



**Figura 22.3** Regulação do complexo enzimático desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada (DCCR). A atividade do complexo DCCR é altamente regulada por um ciclo de fosforilação/desfosforilação. A enzima DCCR cinase (DCCRC) promove a inativação da DCCR por meio da fosforilação (P) da subunidade E1 $\alpha$  desse complexo, enquanto a DCCR fosfatase (DCCRF) é responsável pela ativação do complexo por meio da desfosforilação da subunidade E1 $\alpha$ .  $\alpha$ -CCR =  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada; ACR = aminoácidos de cadeia ramificada; ADP = difosfato de adenosina; ATACR = aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada; ATP = trifosfato de adenosina; CoA = coenzima A; NAD = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina; NADH = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido; Pi = fosfato inorgânico; R-CoA = acil-coenzima A. Modificada de Shimomura *et al.*<sup>4</sup>.

Cabe destacar que as duas primeiras enzimas – ATACR e DCCR – relacionadas ao catabolismo de ACR atuam sobre os três ACR, fato este que responde pela notável correlação entre as concentrações plasmáticas dos três ACR em variadas situações. Além das duas etapas iniciais do catabolismo dos ACR descritas anteriormente, verifica-se a existência de outras enzimas envolvidas nas vias catabólicas dos ACR, as quais são mitocondriais. Posteriormente à segunda etapa do catabolismo dos ACR mediada pela DCCR, os produtos desta reação – derivados de acil-CoA de cadeia ramificada – sofrem oxidação por meio de duas diferentes desidrogenases. Após essa etapa, as vias catabólicas de cada um dos ACR passam a divergir. O aminoácido leucina é o único que contém em sua via catabólica uma etapa de carboxilação dependente de biotina e trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) ( $\beta$ -metil-crotonil-CoA carboxilase) e um intermediário que é um precursor do colesterol. A leucina é cetogênica, uma vez que forma acetil-CoA e acetoacetato, enquanto a valina é glicogênica, devido ao fato de ser convertida em succinil-CoA – intermediário do ciclo de Krebs (ver Figura 22.2). Tanto a



isoleucina quanto a valina são metabolizadas para succinato via metilmalonil-CoA. O outro produto do metabolismo da isoleucina é o acetoacetato e, deste modo, a isoleucina pode ser considerada como um aminoácido glicogênico e cetogênico (ver Figura 22.2). Cabe ressaltar que a oxidação total de 1 mol de leucina, de isoleucina e de valina rende 43 moles, 42 moles e 32 moles de ATP, respectivamente<sup>3,5,6,17</sup>.

## ■ Conversão de cetoácidos de cadeia ramificada em aminoácidos de cadeia ramificada no tecido hepático

Conforme citado anteriormente, o músculo esquelético é o tecido considerado como local inicial do catabolismo dos ACR devido à elevada atividade da enzima ATACR. Os cetoácidos formados a partir dessa reação podem sofrer descarboxilação oxidativa – por meio da DCCR – e/ou serem liberados para a circulação sanguínea e, posteriormente, serem captados por diferentes tecidos em que possam ser oxidados ou utilizados para a ressíntese dos ACR. A capacidade de reaminar os cetoácidos de cadeia ramificada e liberar os correspondentes ACR para a circulação sanguínea tem sido demonstrada no cérebro, no coração, nos rins, no fígado e em músculo esquelético. Deve ser notado que a direção da reação da ATACR é determinada pela atividade da DCCR, pelo fornecimento de ACR e de cetoácidos de cadeia ramificada e, provavelmente, outros fatores<sup>1,5</sup>.

Segundo Holecek<sup>20</sup>, condições favoráveis para a síntese de ACR a partir de cetoácidos de cadeia ramificada estão presentes no tecido hepático. O fígado pode extrair uma quantidade de cetoácidos de cadeia ramificada equivalente àquela liberada pelo tecido muscular. Em um estudo<sup>21</sup> com infusão de KIC dentro do intestino de cães no estado pós-absortivo foi verificado que 59% deste cetoácido absorvido foi captado pelo fígado e um terço desta porcentagem foi transaminado para leucina, o que indica a existência de um ciclo entre o músculo e o fígado que permite a ressíntese de ACR a partir dos cetoácidos de cadeia ramificada. O ACR liberado a partir do fígado para a circulação sanguínea pode ser utilizado no músculo esquelético para a síntese de proteínas ou dos aminoácidos alanina e glutamina. Cabe ressaltar que a capacidade de ressíntese de ACR a partir de cetoácidos de cadeia ramificada é significativamente ativada em doenças graves. Além disso, o aumento da concentração do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) promove significativa diminuição na atividade da DCCR hepática concomitantemente ao aumento da atividade da ATACR, o que aumenta a capacidade do tecido hepático de reaminar o cetoácido de cadeia ramificada para ACR<sup>20</sup>.

## ► Aminoácidos de cadeia ramificada e regulação da síntese proteica muscular

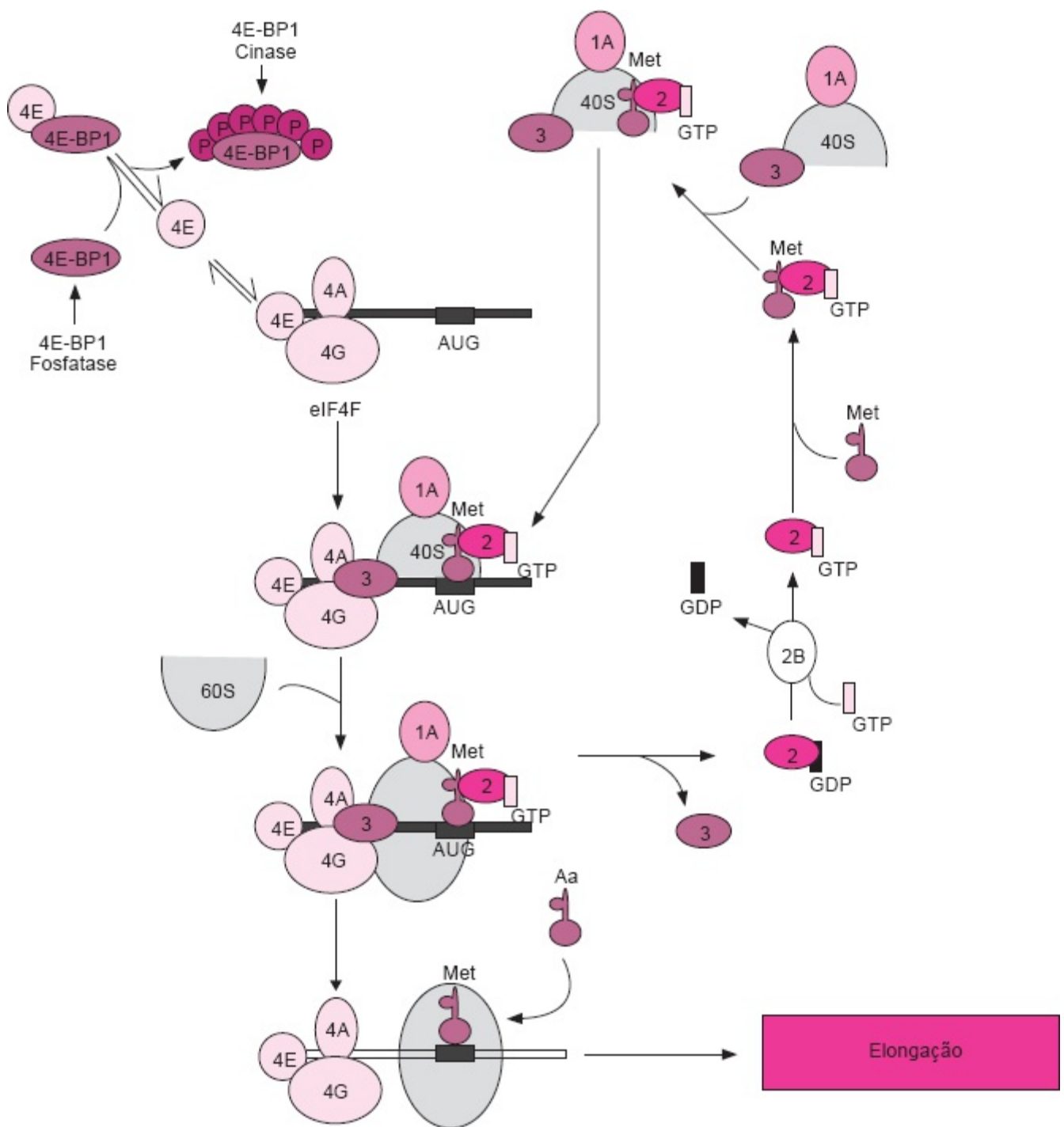
A regulação da síntese proteica ocorre por diversos mecanismos. A quantidade de proteína é controlada na etapa de transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) em ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) e ribossômico, bem como na etapa de tradução de cada mRNA em proteínas. De modo geral, a transcrição regula a capacidade para a síntese proteica. O controle a curto prazo (minuto a minuto) da síntese de proteínas ocorre por meio da regulação da tradução do mRNA em proteínas individuais, sendo esta regulação modificada por fatores como hormônios e a disponibilidade de energia e de aminoácidos. Esse controle é exercido por ao menos 12 proteínas regulatórias, denominadas

fatores de iniciação eucarióticos (eIF, *eukaryotic initiation factors*). Desses fatores de iniciação, ao menos dois – eIF2 e eIF4 – são sujeitos a regulações fisiológicas, e, no tecido muscular, o eIF4 exibe regulação única pelo aminoácido leucina<sup>22-24</sup>.

A tradução do mRNA em proteína ocorre por meio de uma série de eventos, que são classicamente agrupados em três estágios: iniciação, elongação e terminação. A grande maioria dos mecanismos regulatórios identificados está relacionada ao controle do estágio de iniciação. As reações envolvidas na iniciação da tradução do mRNA podem ser sumarizadas como segue: RNA transportador iniciador carregando o aminoácido metionina (met-tRNA<sub>i</sub>) liga-se à subunidade ribossômico 40S, o que forma o complexo de pré-iniciação 43S, o qual se liga ao mRNA e localiza o códon de iniciação AUG. Ao mesmo tempo, fatores de iniciação são liberados a partir do complexo ribossômico 40S, o que permite o acoplamento da subunidade 60S para formar o complexo ribossômico 80S, que é responsável pelo estágio de elongação da tradução proteica. A ligação da met-tRNA<sub>i</sub> para a subunidade ribossômico 40S é mediada por um complexo binário composto de um fator de iniciação eucariótico 2 (eIF2) e trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*). A ligação do mRNA para o complexo de pré-iniciação 43S é mediada por um complexo heterotrimérico denominado eIF4F, que apresenta três subunidades: eIF4A, eIF4E e eIF4G. A associação do eIF4E com o eIF4G, que caracteriza a ligação do mRNA para a subunidade ribossômico 40S, é regulada em parte pela associação do eIF4E com diversas proteínas ligadoras do eIF4E, como a proteína ligante do eIF4E (4E-BP1) (Figura 22.4)<sup>25,26</sup>.

## ■ Aminoácidos de cadeia ramificada e síntese proteica

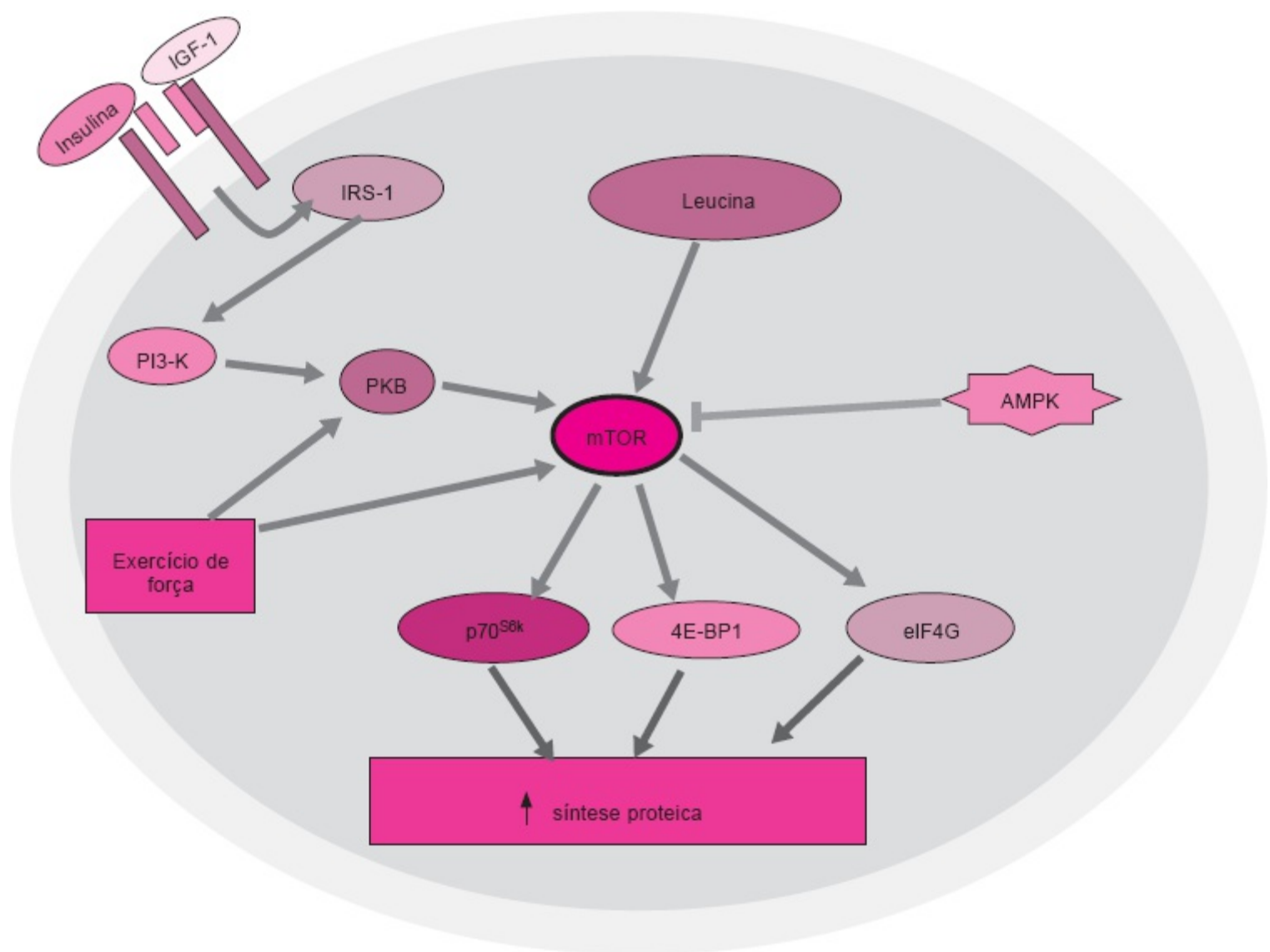
ACR são essenciais na dieta e, portanto, relevantes na regulação da síntese proteica muscular. A administração intravenosa de glicose e de várias misturas de aminoácidos, por um período de 1 h, em ratos previamente privados de alimentação, demonstrou que a infusão de ACR e glicose aumenta a síntese proteica no músculo esquelético tão eficientemente quanto uma mistura contendo glicose e todos os aminoácidos. Esse fato sugere que o efeito anabólico de uma mistura completa de aminoácidos pode ser reproduzido pelo fornecimento de uma mistura contendo apenas os três ACR<sup>27</sup>. Contudo, o efeito da mistura dos três ACR sobre a síntese proteica muscular pode ser atribuído ao aminoácido leucina, uma vez que em estudo com músculo esquelético perfundido foi verificado que o fornecimento de leucina isoladamente estimula a síntese proteica muscular de maneira tão efetiva quanto a mistura dos três ACR<sup>28</sup>.



**Figura 22.4** Representação diagramática da fase de iniciação da tradução do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) em proteína. Fatores de iniciação eucarióticos (eIF) são descritos com as respectivas designações alfanuméricas (p. ex., 1A para eIF1A). 4E-BP1= proteína 1 ligante do eIF4E; Aa = aminoácidos; AUG = *triplet* de nucleotídeos que codificam o códon de iniciação da tradução de proteínas; GDP = difosfato de guanosina; GTP = trifosfato de guanosina; Met = metionina. Modificada de Shah *et al.*<sup>26</sup>.

A leucina exerce os seus efeitos em nível pós-transcricional e mais comumente durante a fase de iniciação da tradução do mRNA em proteína. O mecanismo pelo qual a leucina estimula a tradução de proteínas está relacionado ao fato do aumento da concentração intracelular deste aminoácido promover a ativação de uma proteína cinase denominada alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). O mTOR estimula a síntese proteica principalmente por meio de três proteínas-chave regulatórias: a proteína cinase ribossomal S6 de 70 kDA (p70<sup>S6k</sup>); a proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1); e o fator de

iniciação eucariótico 4G (eIF4G) (Figura 22.5)<sup>29</sup>.



**Figura 22.5** Sinalização envolvida na síntese proteica mediada por leucina, insulina, fator de crescimento similar à insulina 1 (IGF-1) e exercício de força. As setas indicam ativação; a linha (—) entre mTOR e AMPK indica inibição. 4E-BP1 = inibidor do fator de iniciação da tradução proteica denominada eIF4E; AMPK = proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina; eIF4G = fator de iniciação eucariótico 4G; IRS-1 = substrato do receptor de insulina 1; mTOR = proteína cinase denominada alvo da rapamicina em mamíferos; p70<sup>S6k</sup> = proteína cinase ribossômica S6 de 70 kDa; PI3-K = fosfatidil-inositol-3-cinase; PKB = proteína cinase B. Modificada de Deldicque *et al.*<sup>30</sup>.

A 4E-BP1 é uma inibidora do fator de iniciação da tradução proteica conhecido como eIF4E. Quando a 4E-BP1 é fosforilada, o eIF4E é liberado e pode unir-se ao eIF4G – o qual está também sob o controle do mTOR – e ao eIF4A, o que forma o complexo eIF4F. A montagem desse complexo é necessária para a continuação da etapa de iniciação da tradução do mRNA em proteína. A mTOR também ativa a p70<sup>S6k</sup>, que estimula a iniciação da tradução, bem como a elongação da síntese proteica por diferentes mecanismos. A p70<sup>S6k</sup>, quando ativada, fosforila e inativa a enzima cinase do fator de elongação 2 (eEF2K), fato este que permite que o eEF2 seja ativado, o que promove a elongação. Consistente com esses fatos, a administração de leucina para ratos induz hiperfosforilação da 4E-BP1, promove formação do complexo eIF4F, causa

hiperfosforilação da p70<sup>S6k</sup> e estimula a síntese proteica. Similarmente, dietas para ratos contendo 20% de proteína estimulam a síntese proteica hepática e muscular, que é associada ao aumento da fosforilação da 4E-BP1 e à consequente redução da ligação do eIF4E para a 4E-BP1, além do aumento da formação do complexo eIF4F. Esses fatos permitem relacionar a resposta anabólica sobre a síntese proteica muscular induzida pela ingestão de proteínas, por meio da capacidade do mTOR de detectar alterações na concentração intracelular de leucina<sup>25,26</sup>.

## ■ Leucina, insulina e síntese proteica muscular

A leucina influencia o controle a curto prazo da etapa de tradução envolvida na síntese proteica e este efeito é sinérgico com a insulina, que é um hormônio anabólico, com papel crítico na manutenção da síntese proteica muscular. Contudo, a insulina de modo isolado não é suficiente para estimular a síntese proteica muscular no estado pós-absortivo, sendo necessária a ingestão de proteínas ou de aminoácidos para restaurar completamente as taxas de síntese proteica. É proposto que o efeito da insulina na síntese proteica muscular esteja relacionado com o papel deste hormônio em potencializar o sistema de tradução de proteínas, em vez de regular diretamente tal processo, ou seja, a insulina exerce um efeito permissivo sobre a síntese proteica na presença de aminoácidos. Aliado a isso, cabe ressaltar que a administração oral de leucina produz um ligeiro e transitório aumento na concentração de insulina sérica, fato este que age também de modo permissivo para a estimulação da síntese proteica induzida por este aminoácido<sup>31</sup>.

Em estudos sobre a interação entre os efeitos estimulatórios da leucina e da insulina sobre a síntese proteica no músculo esquelético, verifica-se que a administração de somatostatina – a qual inibe a secreção de insulina – atenua o aumento induzido pela leucina sobre a fosforilação da 4E-BP1 e da p70<sup>S6k</sup>, porém, não tem efeito sobre a associação de eIF4E e eIF4G. Além disso, estudos em ratos diabéticos demonstram que parte da resposta da leucina sobre a síntese proteica no músculo esquelético ocorre tanto por meio de mecanismos independentes de insulina quanto dependentes de insulina<sup>25</sup>. Portanto, conclui-se que os efeitos estimulatórios da leucina sobre a síntese proteica muscular ocorrem por mecanismos dependentes de insulina, que incluem a sinalização mediada pela proteína mTOR para a 4E-BP1 e a p70<sup>S6k</sup>, enquanto os efeitos independentes de insulina são mediados por um mecanismo ainda não totalmente esclarecido, que envolve a fosforilação de eIF4G e/ou sua associação com eIF4E<sup>25,32–35</sup>.

## ► Músculo esquelético e aminoácidos de cadeia ramificada, glutamina e alanina

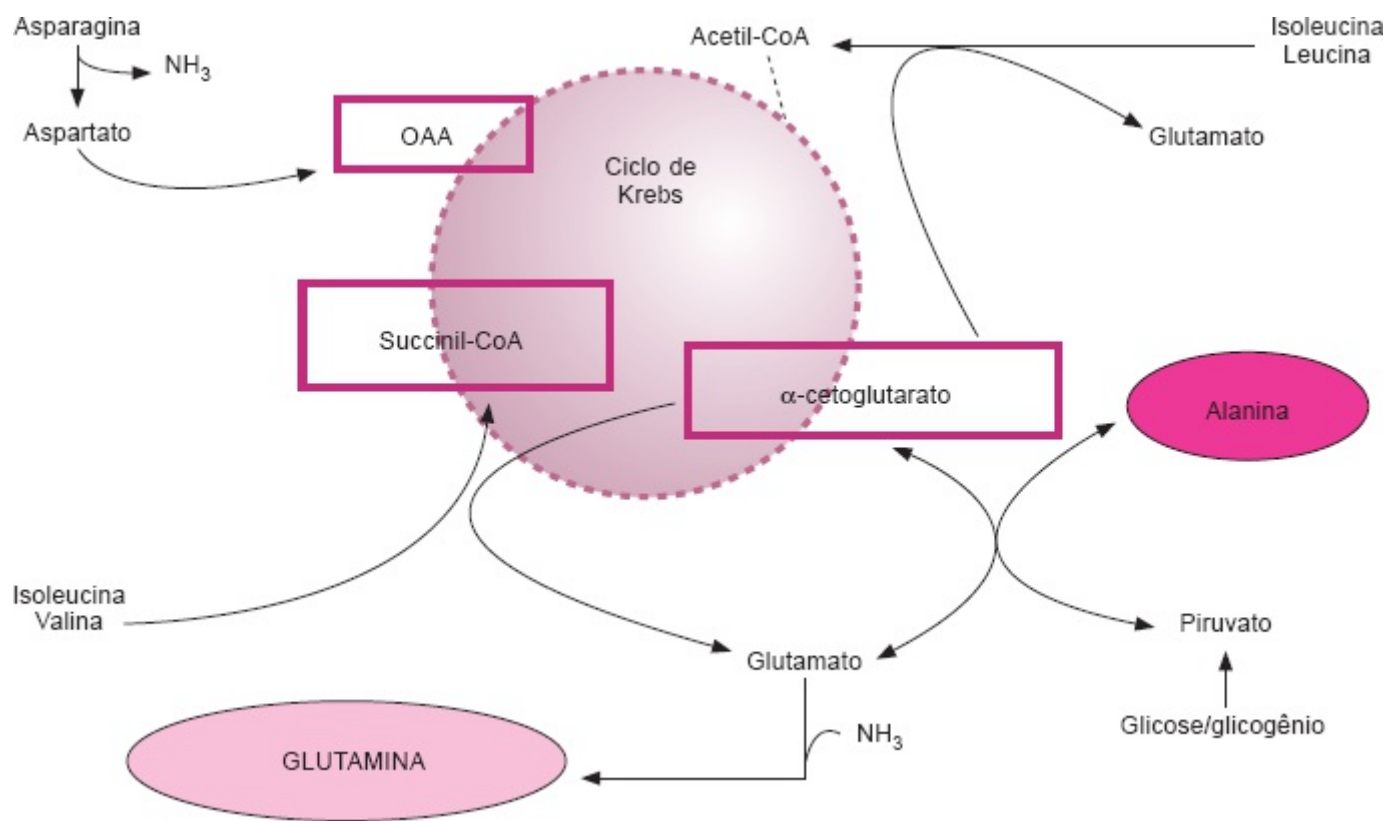
Diferentemente do fígado, que pode metabolizar praticamente todos os 20 aminoácidos que estão presentes nas proteínas do organismo, o músculo esquelético de humanos, quando incubado *in vitro*, pode metabolizar apenas seis aminoácidos: leucina, isoleucina, valina, aspartato, asparagina e glutamato (Figura 22.6)<sup>8,9</sup>.

Após o jejum noturno, há um saldo de degradação proteica muscular (síntese < degradação). Esse fato faz com que aminoácidos que não são metabolizados no tecido muscular sejam liberados em proporção à sua relativa ocorrência na proteína muscular, enquanto uma divergência seria observada quando os aminoácidos fossem transaminados, oxidados ou sintetizados. O músculo



esquelético humano não libera ACR (19% de ocorrência na proteína muscular), glutamato (7%), aspartato e asparagina (juntos: 9%) ou a liberação é menor do que sua relativa ocorrência. Além disso, o aminoácido glutamato é constantemente captado, a partir da circulação sanguínea, pelo músculo esquelético. Por outro lado, no estado pós-absortivo, glutamina e alanina correspondem a, respectivamente, 48% e 32% dos aminoácidos liberados pelo músculo esquelético, sendo que a glutamina, com dois átomos de nitrogênio por molécula, é a principal fonte de liberação de nitrogênio a partir do músculo. As taxas de trocas de glutamina e alanina excedem os seus estoques corporais e sua ocorrência na proteína muscular é de 7% e 9%, respectivamente, o que indica que há necessidade constante da síntese *de novo* destes aminoácidos no músculo. A taxa de síntese de glutamina no músculo esquelético – aproximadamente 50 mmol/h – é mais alta do que a de qualquer outro aminoácido<sup>8,9,36–38</sup>.

Os ACR são considerados doadores essenciais de nitrogênio para a síntese de alanina e de glutamina no músculo esquelético. A adição de ACR para o meio de perfusão em músculo de ratos promove significativo efluxo muscular de alanina e de glutamina. A administração de ACR para homogenatos de músculo esquelético promove aumento da atividade da enzima glutamina sintetase, ao mesmo tempo que a infusão de leucina em humanos aumenta a concentração plasmática de glutamina. Além disso, a utilização de ACR com nitrogênio marcado (<sup>15</sup>N) evidenciou que estes aminoácidos doam seu nitrogênio para a glutamina<sup>20</sup>.



**Figura 22.6** Apresentação esquemática do metabolismo de aminoácidos no músculo esquelético – visão geral. CoA = coenzima A; NH<sub>3</sub> = amônia; OAA = oxaloacetato. Modificada de Wagenmakers<sup>9</sup>.

A Figura 22.7 mostra a relação entre o catabolismo de ACR e a síntese de alanina e de glutamina. Inicialmente, os ACR reagem com o α-cetoglutarato em uma reação de transaminação catalisada pela enzima ATACR, a qual forma cetoácidos de cadeia ramificada e glutamato. Os cetoácidos de cadeia ramificada podem ser oxidados no tecido muscular e/ou liberados para a



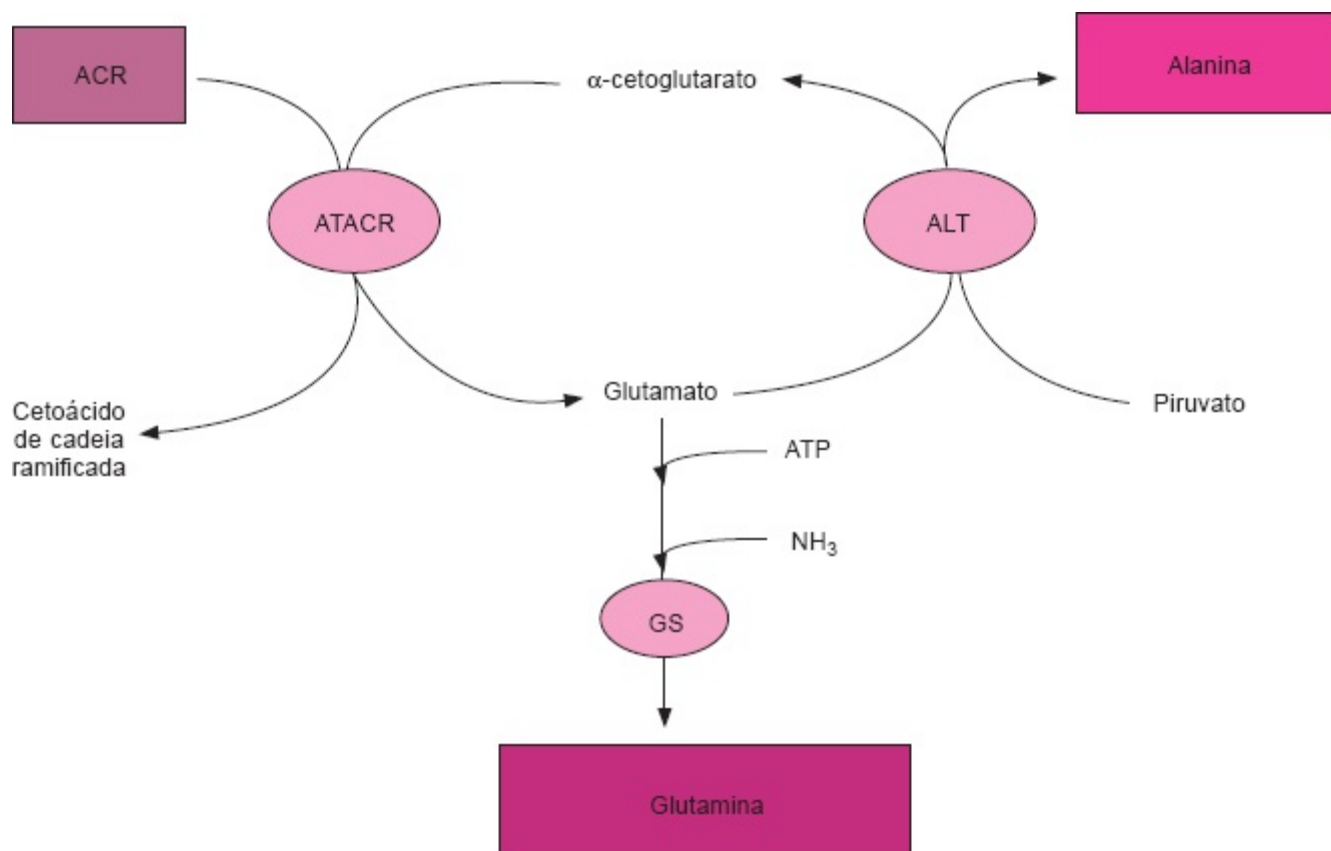
circulação sanguínea, enquanto o glutamato – que contém o grupo amino oriundo dos ACR – pode seguir duas vias de síntese: (I) o glutamato reage com o grupamento  $\text{NH}_3$ , em reação dependente de ATP, catalisada pela enzima glutamina sintetase, a qual sintetiza glutamina; ou (II) o glutamato reage com o piruvato em reação de transaminação, catalisada pela enzima alanina aminotransferase, que promove a síntese de  $\alpha$ -cetoglutarato e de alanina<sup>20,36,37</sup>.

## ► Ingestão e toxicidade de aminoácidos de cadeia ramificada

A atual ingestão dietética recomendada (RDA) para proteínas é de 0,8 g por quilograma de massa corporal por dia para indivíduos adultos, ou seja, 56 g de proteína para um indivíduo de 70 kg<sup>39</sup>. Uma vez que o conteúdo típico de ACR em proteínas presentes na dieta é de 15 a 20 g por 100 g de proteínas, a ingestão diária de ACR em um indivíduo consumindo a RDA para proteínas seria, portanto, entre 8,4 e 11,2 g. Em atletas, para os quais as recomendações de proteínas – que variam de acordo com tipo, frequência, intensidade e volume de treinamento físico – são de 1,2 g de proteínas por quilograma de massa corporal por dia ou mais, resultaria, para um indivíduo de 70 kg, em uma ingestão de 12,6 a 16,8 g de ACR oriundos da dieta<sup>40</sup>.

A ingestão de leucina, valina e isoleucina para indivíduos adultos (19 anos de idade ou mais), de acordo com as *Dietary Reference Intakes*, publicadas pela Academia Nacional de Ciências (EUA), é baseada na determinação da RDA, a qual, para leucina, valina e isoleucina, é de 42 mg/kg/dia, 24 mg/kg/dia e 19 mg/kg/dia, respectivamente<sup>39</sup>. Ainda em relação à necessidade de ingestão diária de ACR em indivíduos adultos, em 1985, a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>41</sup> propôs que a ingestão de leucina, valina e isoleucina fosse de 14 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia, respectivamente. Contudo, esses valores têm sido revisados. Segundo Kurpad *et al.*<sup>42</sup>, a necessidade média de ingestão para leucina, valina e isoleucina é de 40 mg/kg/dia, 17 a 25 mg/kg/dia e 19 mg/kg/dia, respectivamente, a qual é bem superior àquela proposta pela OMS, sendo este fato relacionado com a utilização de metodologias mais precisas para a avaliação tanto da oxidação quanto do equilíbrio de ACR em estudos publicados posteriormente à recomendação preconizada pela OMS. Vale ressaltar que os valores propostos por Kurpad *et al.*<sup>42</sup> são bastante similares àqueles da RDA<sup>39</sup> para indivíduos adultos.

Cabe destacar que a ingestão de leucina é tóxica quando o consumo deste aminoácido é feito desproporcionalmente em relação à ingestão de valina e de isoleucina, uma vez que ocasiona *downregulation* da DCCRC concomitante à inibição desta enzima pelo KIC. Esses dois fatos promovem a ativação do complexo DCCR, o que depleta o KIV e o KMV e, portanto, depleta a valina e a isoleucina, e a diminuição da concentração destes dois aminoácidos inibe a síntese proteica. A consequência é que a leucina não deve ser consumida em grandes quantidades sem a concomitante ingestão de isoleucina e valina, independentemente de estudos demonstrarem que apenas a leucina atua estimulando a síntese proteica<sup>5,14</sup>.



**Figura 22.7** Relação entre o catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) e a síntese de alanina e de glutamina no tecido muscular. ALT = alanina aminotransferase; ATACR = aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada; ATP = trifosfato de adenosina; GS = glutamina sintetase;  $\text{NH}_3$  = amônia. Modificada de Holecsek<sup>20</sup>.

Por outro lado, a elevada ingestão dos três ACR deve ser bem tolerada devido à reserva de atividade do complexo DCCR presente em tecidos do organismo. Todavia, é teoricamente possível que a segurança marginal relacionada à capacidade máxima de ativação do complexo DCCR seja excedida pela elevada ingestão de ACR. Existe a necessidade, portanto, de se conhecer a capacidade máxima de utilização de ACR pelo organismo, porém, não há ainda estudos suficientes para a realização de tais cálculos<sup>1,2,14</sup>.

## ► Suplementos que contêm aminoácidos de cadeia ramificada

Entre a população atlética, diversos grupos de atletas apresentam elevado consumo de ACR, os quais podem ser obtidos a partir de uma das quatro fontes: proteínas presentes em alimentos, suplementos proteicos, hidrolisados proteicos e aminoácidos na forma livre<sup>43</sup>.

Apesar da falta de evidências científicas relacionadas à eficácia da suplementação com ACR, atletas continuam a utilizar esta intervenção nutricional. Contudo, alternativas alimentares comuns estão disponíveis, aliadas ao menor custo. Por exemplo, um típico suplemento de ACR vendido na forma de tablete contém 100 mg de valina, 50 mg de isoleucina e 100 mg de leucina. Um pedaço de 100 g de peito de frango contém cerca de 470 mg de valina, 375 mg de isoleucina e 656 mg de leucina, o que equivale a 7 tabletes de ACR, enquanto 60 g de amendoins contém o equivalente a 11 tabletes de ACR<sup>9,43,44</sup>.

Altas doses de ACR administradas cronicamente para humanos têm sido ingeridas por indivíduos com fenilcetonúria – até 35 g/dia – e por indivíduos com doenças neurológicas, como

distúrbio bipolar, os quais, em um estudo, receberam 60 g de ACR por dia, durante 7 dias, sendo esta dosagem bem tolerada e com ausência de efeitos adversos<sup>40</sup>. Além disso, segundo Gleeson<sup>43</sup>, a ingestão de doses agudas de suplementos contendo os três ACR parece ser bem tolerada por humanos adultos em quantidades de até 450 mg/kg de massa corporal.

Um aspecto relevante da suplementação com ACR é o aumento da concentração plasmática de amônia decorrente desta intervenção nutricional. Quando ACR foram administrados para indivíduos antes e durante o exercício físico, elevada concentração plasmática de amônia foi observada em alguns estudos, mas não em outros. É comum que essas discrepâncias possam ser explicadas devido às diferentes quantidades de ACR ingeridas. Grandes quantidades de ACR (20 a 30 g) parecem causar aumento da síntese de amônia, enquanto menores quantidades (7 a 10 g; 100 mg/kg de massa corporal), administradas em porções tanto durante o exercício quanto no período de recuperação, não causam aumento da liberação de amônia a partir do tecido muscular<sup>45,46</sup>.

## ► Metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada durante o exercício

Durante o exercício físico ocorre a captação de diversos aminoácidos – predominantemente ACR – pelo tecido muscular. Se o exercício físico é prolongado, verifica-se significativa liberação de ACR pelo tecido hepático, aliada à diminuição da concentração plasmática de ACR – por exemplo, a concentração plasmática de leucina diminui entre 11 e 33%<sup>47</sup>. Em um estudo<sup>48</sup> realizado com 11 homens treinados, submetidos a uma corrida com percurso de 100 km, foi verificada diminuição significativa (35 a 85%) da concentração sérica de ACR em relação aos valores pré-exercício. Em outro estudo com exercício prolongado (ciclismo, duração de 225 min, a 50% do consumo máximo de oxigênio [ $\text{VO}_2$  máx]), Rennie *et al.*<sup>49</sup> verificaram diminuição significativa da concentração plasmática de ACR ao final do exercício.

O músculo esquelético humano pode oxidar ao menos seis aminoácidos (leucina, isoleucina, valina, aspartato, glutamato e asparagina), todavia, durante o exercício físico, os ACR são preferencialmente oxidados<sup>8,9</sup>. Os ACR são transaminados para os seus respectivos cetoácidos por meio da reação catalisada pela enzima ATACR, com subsequente oxidação ocorrendo pelo complexo enzimático DCCR. O grupo amino dos ACR é transaminado com o  $\alpha$ -cetoglutarato para formar glutamato, o qual é então transaminado com o piruvato – oriundo da via glicolítica – para formar alanina; ou aminado por meio da reação catalisada pela enzima glutamina sintetase, para formar glutamina<sup>37</sup>. A enzima DCCR é a enzima limitante do fluxo das reações envolvidas na oxidação dos ACR, com cerca de 5 a 8% na forma ativa (desfosforilada) no repouso e 20 a 25% na forma ativa durante o exercício<sup>50</sup>. A ativação da DCCR é relacionada à concentração de ACR e de cetoácidos de cadeia ramificada na fibra muscular, à depleção do glicogênio muscular e à diminuição do pH e da razão ATP:difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*)<sup>51</sup>. A inversa correlação entre ativação do complexo DCCR e concentração muscular de glicogênio sustenta o fato de que estratégias de suplementação com carboidratos durante o exercício físico promovem efeito poupador da oxidação de aminoácidos por meio da diminuição da atividade do complexo DCCR. Cabe destacar que o aumento da ativação do complexo DCCR (e da oxidação de leucina) ocorre predominantemente durante o exercício intenso (70 a 80% do  $\text{VO}_2$  máx) e prolongado, enquanto em intensidades de exercício inferiores a estas, o grau de ativação é

reduzido<sup>50,51</sup>.

O treinamento físico também influencia a oxidação de ACR e a ativação do complexo DCCR. Nesse contexto, McKenzie *et al.*<sup>52</sup> investigaram a oxidação de leucina e a ativação do complexo DCCR durante 90 min de exercício, a 65% do VO<sub>2</sub> máx, antes e depois de 38 dias de treinamento de *endurance*, em homens e mulheres. Tanto a oxidação de leucina quanto a atividade do complexo DCCR foram menores durante o exercício físico após o período de treinamento. Entretanto, a atividade total do complexo DCCR esteve maior após o treinamento, o que sugere aumento da capacidade absoluta de oxidação dos ACR. Portanto, esses fatos indicam que o treinamento de *endurance* resulta em efeito poupador da oxidação de proteínas decorrente da redução da atividade do complexo DCCR, apesar do aumento da capacidade total de oxidação de ACR. Desse modo, essas adaptações induzidas pelo treinamento de *endurance* diminuiriam a contribuição de ACR para o fornecimento de energia; contudo, em período de estresse nutricional (baixa ingestão de energia ou de carboidratos) ou metabólico (treinamento exaustivo ou exercícios prolongados e intensos), a quantidade diária de oxidação de aminoácidos poderia exceder aquela observada em indivíduos sedentários ou em indivíduos com atividade física em nível recreacional.

Cabe ainda ressaltar que estudos com ACR marcado com <sup>13</sup>C (<sup>13</sup>C-leucina) demonstram que a oxidação de ACR apenas aumenta de 2 a 3 vezes durante o exercício, enquanto a oxidação de carboidratos e lipídios aumenta entre 10 e 20 vezes, aliado ao fato da ingestão de carboidratos durante o exercício poder prevenir o aumento da oxidação de ACR. Desse modo, constata-se que os ACR não parecem ter papel importante como substratos energéticos durante o exercício, o que permite concluir, a partir deste ponto de vista, que a suplementação com ACR é desnecessária<sup>44</sup>.

## ■ Exercício de endurance, imunocompetência e aminoácidos de cadeia ramificada

O sistema imune é influenciado agudamente e, em menor extensão, cronicamente pelo exercício. Dados epidemiológicos e experimentais sugerem que o exercício moderado aumenta a imunocompetência, enquanto durante o treinamento intenso e após um evento competitivo ocorre aumento da incidência de infecções do trato respiratório superior (ITRS) em atletas. O exercício intenso e prolongado está associado a temporária imunossupressão que afeta macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Os mecanismos envolvidos não estão completamente elucidados, porém, são multifatoriais, incluindo ações hormonais – por exemplo, catecolaminas e cortisol –, inibição da síntese de citocinas por macrófagos e linfócitos T e diminuição da concentração plasmática de glutamina, que é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular e é utilizado em altas taxas por células de divisão rápida, incluindo leucócitos, para fornecer energia e favorecer a biossíntese de nucleotídeos. Uma vez que o exercício prolongado e intenso causa diminuição das concentrações plasmática e muscular de glutamina, este fato pode repercutir sobre a imunocompetência do atleta, aumentando a incidência de ITRS<sup>53–55</sup>.

Os ACR podem atuar como precursores da síntese de glutamina no tecido muscular. Esses aminoácidos fornecem grupamentos amino em reações de transaminação, as quais acarretam formação de glutamato que, posteriormente, na reação catalisada pela enzima glutamina sintetase, participa da síntese de glutamina<sup>55</sup> (ver Figura 22.7). Nesse contexto, alguns estudos têm avaliado a efetividade da suplementação com ACR para manter a concentração plasmática de glutamina e

modificar a resposta imune frente ao exercício de *endurance* exaustivo.

No que concerne ao estudo do efeito da suplementação com ACR durante o exercício exaustivo sobre a concentração plasmática de glutamina, Parry-Billings *et al.*<sup>55</sup> avaliaram o efeito da suplementação com ACR (quatro bebidas, contendo 4 g de ACR diluídos em 100 ml em cada bebida, totalizando 16 g de ACR), que foi oferecida após percorridos 10,5 km, 20,5 km, 32,5 km e 37,5 km ao longo de uma maratona (42,2 km) para indivíduos saudáveis. A suplementação com ACR promoveu aumento da concentração plasmática de ACR, ao mesmo tempo em que manteve a concentração plasmática de glutamina ao final da maratona. Por outro lado, o grupo placebo teve redução significativa da concentração plasmática de glutamina (16%) e de ACR (18%).

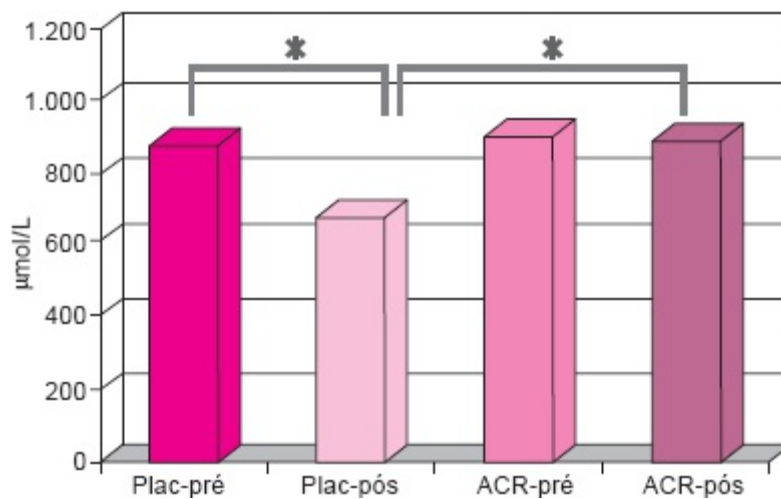
Bassit *et al.*<sup>56</sup> avaliaram o efeito da suplementação com ACR sobre a resposta imune e a concentração plasmática de glutamina de triatletas, os quais realizaram um triatlo olímpico (natação, 1,5 km; ciclismo, 40 km; e corrida, 10 km). Os indivíduos foram distribuídos em grupo placebo ou grupo suplementado com ACR, 30 dias antes da realização do triatlo. A suplementação com ACR (6 g/dia; leucina, 60%; valina, 20%; e isoleucina, 20%) foi ingerida durante os 30 dias que antecederam o triatlo. Uma dose de 3 g de ACR foi ingerida 30 min antes do triatlo, bem como uma dose de 3 g de ACR foi ingerida, pela manhã, durante os 7 dias posteriores à realização do triatlo. Os autores verificaram que a concentração plasmática de glutamina após o triatlo foi mantida em relação aos valores basais no grupo suplementado com ACR, enquanto houve diminuição significativa no grupo placebo após o triatlo (Figura 22.8). Quanto à resposta imune, o grupo suplementado apresentou maior síntese *in vitro* de interleucina-1 (IL-1), IL-2, TNF e interferona-gama (IFN- $\gamma$ ) a partir de células mononucleares do sangue periférico estimuladas com mitógenos, no momento pós-triatlo, em relação ao grupo placebo. Além disso, a suplementação com ACR promoveu maior capacidade de proliferação de linfócitos obtidos do sangue periférico, quando estimulados com mitógenos, em relação ao grupo placebo tanto antes quanto depois do triatlo. Paralelamente a esses efeitos, esse estudo também demonstrou redução da incidência de sintomas de infecção (34%) relatada pelos atletas suplementados com ACR no decorrer do período de suplementação – 30 dias antes e na semana posterior ao triatlo (Figura 22.9).

Em outro estudo<sup>57</sup>, avaliou-se o efeito da suplementação com ACR sobre a resposta imune de maratonistas submetidos a uma corrida com percurso de 30 km. O protocolo de suplementação foi idêntico àquele descrito no estudo de Bassit *et al.*<sup>56</sup> Os maratonistas do grupo placebo apresentaram diminuição da concentração plasmática de glutamina de 24% ao final da prova, enquanto essa redução foi evitada pela suplementação com ACR. O grupo suplementado apresentou maior resposta proliferativa de linfócitos obtidos do sangue periférico em relação ao grupo placebo. A síntese de citocinas – IL-1, IL-4, TNF, IFN- $\gamma$  – a partir de células mononucleares do sangue periférico foi reduzida após o exercício em comparação aos valores pré-exercício no grupo placebo, enquanto a suplementação com ACR restaurou a síntese de TNF e IL-1 e aumentou a síntese de IFN- $\gamma$  e de IL-2.

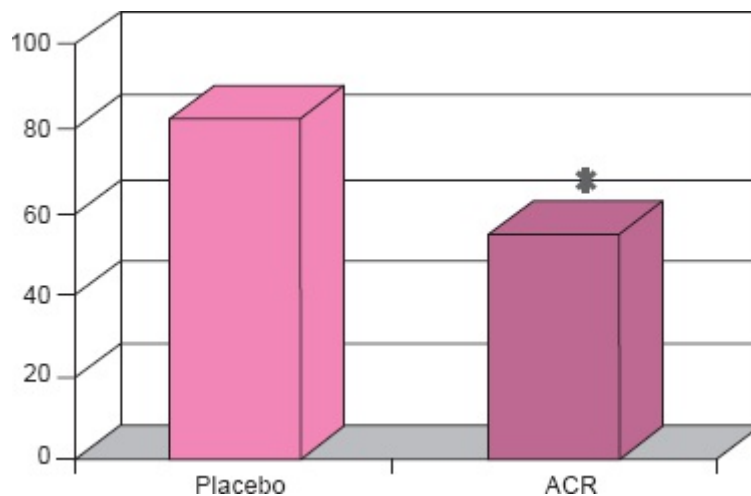
Desse modo, verifica-se que a manutenção da concentração plasmática de glutamina por meio da suplementação com ACR apresenta efeitos benéficos sobre a imunocompetência de atletas; todavia, estudos com suplementação de glutamina durante e após exercícios de *endurance* indicam que esta intervenção nutricional não previne a redução da imunocompetência induzida pelo exercício. Assim, não está elucidado qual o mecanismo de ação da suplementação com ACR sobre a imunocompetência, ou seja, se é um efeito decorrente da manutenção da concentração plasmática de glutamina, ou se é um efeito direto dos ACR. Em relação a esse último fato,



verifica-se que células imunes humanas incorporam ACR em suas proteínas, ao mesmo tempo em que essas células expressam atividades das enzimas DCCR e descarboxilase de cetoácidos de cadeia ramificada, o que possibilita a oxidação de ACR em células do sistema imune<sup>58</sup>.



**Figura 22.8** Concentração plasmática de glutamina em atletas do grupo placebo (Plac) e do grupo suplementado com aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) antes e depois da realização de um triatlo olímpico. \* =  $p < 0,05$ . Modificada de Bassit *et al.*<sup>56</sup>.



**Figura 22.9** Número de marcações no questionário preenchido pelos atletas referentes à incidência de sintomas de infecção no decorrer do período de suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) – 30 dias antes e na semana posterior ao triatlo. \* =  $p < 0,05$  *versus* placebo. Modificada de Bassit *et al.*<sup>56</sup>.

## ■ Exercício de endurance, hipótese da fadiga central e aminoácidos de cadeia ramificada

Fadiga durante o exercício físico pode estar relacionada tanto a fatores periféricos quanto centrais, os quais são influenciados por intensidade e duração do exercício, ingestão de nutrientes e nível de treinamento do indivíduo. Estudos têm sido publicados sobre a fadiga periférica e



diversas alterações bioquímicas foram identificadas na etiologia desta fadiga, como depleção da concentração muscular de glicogênio ou de creatina, acúmulo de prótons e falha na transmissão neuromuscular, enquanto fatores neurobiológicos relacionados com a fadiga central são bem menos conhecidos. Durante o exercício prolongado de intensidade moderada, a diminuição da concentração de glicose decorrente da depleção dos estoques de glicogênio hepático é um dos fatores conhecidos que afeta o sistema nervoso central e causa fadiga<sup>45,59</sup>.

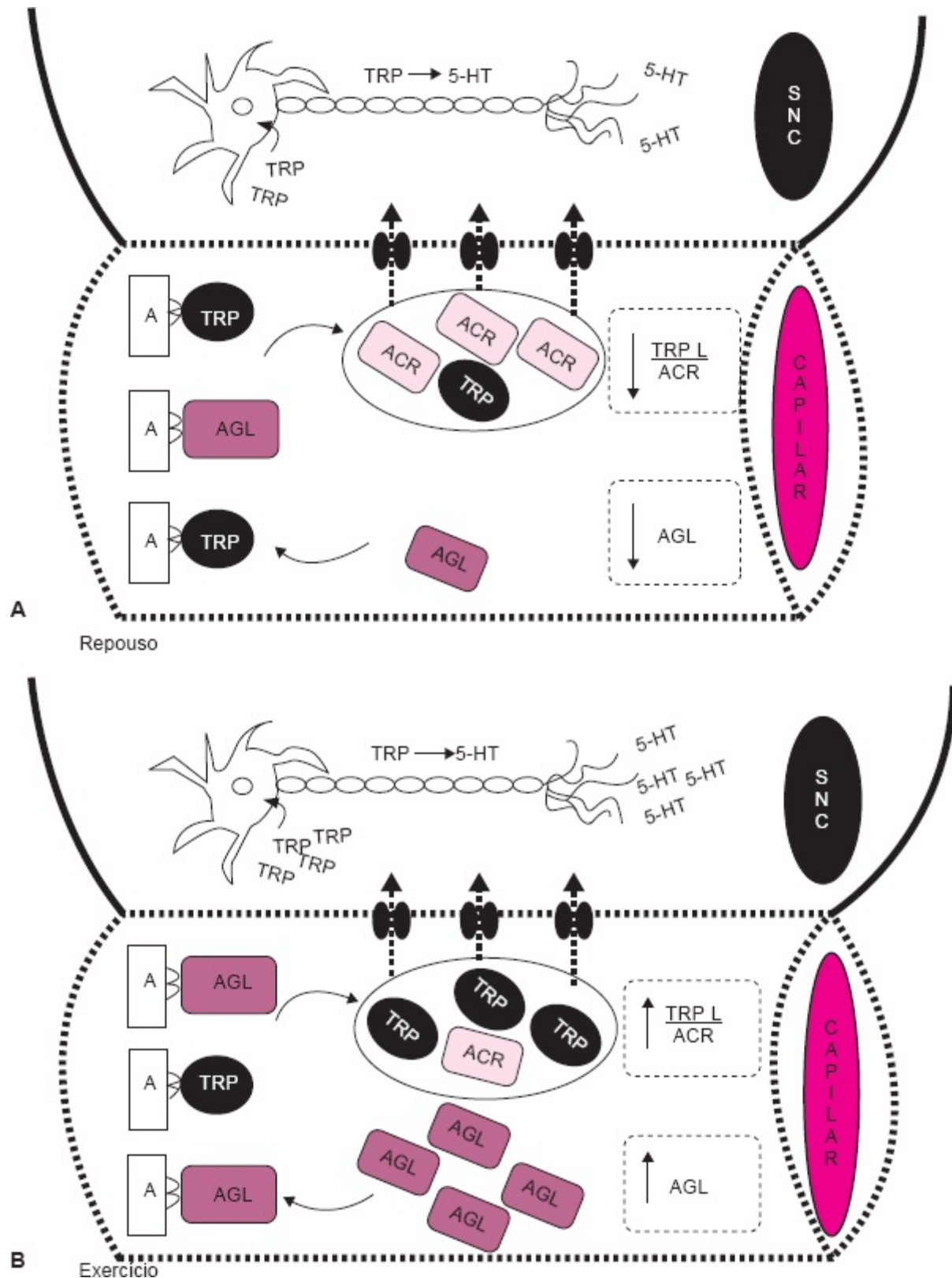
Outro fator relacionado com a etiologia da fadiga central está relacionado com o aumento da liberação de neurotransmissores, particularmente a 5-hidroxitriptamina (serotonina). Essa hipótese decorre do fato do exercício exaustivo resultar em gradual aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma, os quais competem com o aminoácido triptofano pela ligação à proteína plasmática albumina. Desse modo, observa-se aumento da concentração de triptofano livre, por meio do deslocamento deste aminoácido a partir da albumina plasmática. Cabe ressaltar que em condições fisiológicas normais o triptofano circula no sangue com a principal fração (70 a 90%) ligada à albumina plasmática. Além disso, o exercício intenso e prolongado acarreta diminuição dos estoques de glicogênios muscular e hepático, o que desencadeia a utilização de outros substratos como fontes de energia, como os ACR, que são captados primariamente pelo tecido muscular e apresentam aumento da sua oxidação no decorrer do exercício físico<sup>60-63</sup>.

Os ACR competem com o triptofano livre pela ligação ao mesmo transportador de aminoácidos neutros na barreira hematencefálica. Desse modo, a entrada de triptofano no SNC é regulada pela razão plasmática triptofano livre:ACR e favorecida pela diminuição da concentração de ACR no sangue, decorrente do aumento da sua taxa de oxidação. Sendo assim, a diminuição dos estoques de glicogênio, o aumento da oxidação de ACR e a elevação da concentração de ácidos graxos plasmáticos atuam como fatores relevantes no aumento da síntese do neurotransmissor serotonina no SNC, fato este dependente da disponibilidade de triptofano – precursor da serotonina – no SNC. O aumento da síntese de serotonina durante o exercício físico pode estar relacionado com o desenvolvimento da fadiga central, porquanto este neurotransmissor possui diversas funções fisiológicas, uma vez que atua no humor, letargia, comportamento individual, regulação do sono, da temperatura corporal e da pressão arterial, supressão do apetite e alterações na percepção de esforço físico (Figura 22.10 A e B)<sup>45,61,64</sup>.

Tem sido proposto que a ingestão de ACR durante o exercício prolongado poderia atenuar o aumento da razão entre as concentrações de triptofano livre e ACR, o que retardaria o início da fadiga central e, conseqüentemente, aumentaria a *performance* (Figura 22.11 A e B). Contudo, um potencial efeito prejudicial da suplementação com ACR, dependendo da dose administrada, é o aumento das concentrações plasmática e muscular de amônia, que atua como um agente de fadiga<sup>46</sup>. Além disso, de acordo com diversos estudos, evidencia-se que a suplementação com ACR não aumenta a *performance* quando comparada à suplementação de carboidratos<sup>65-67</sup>.

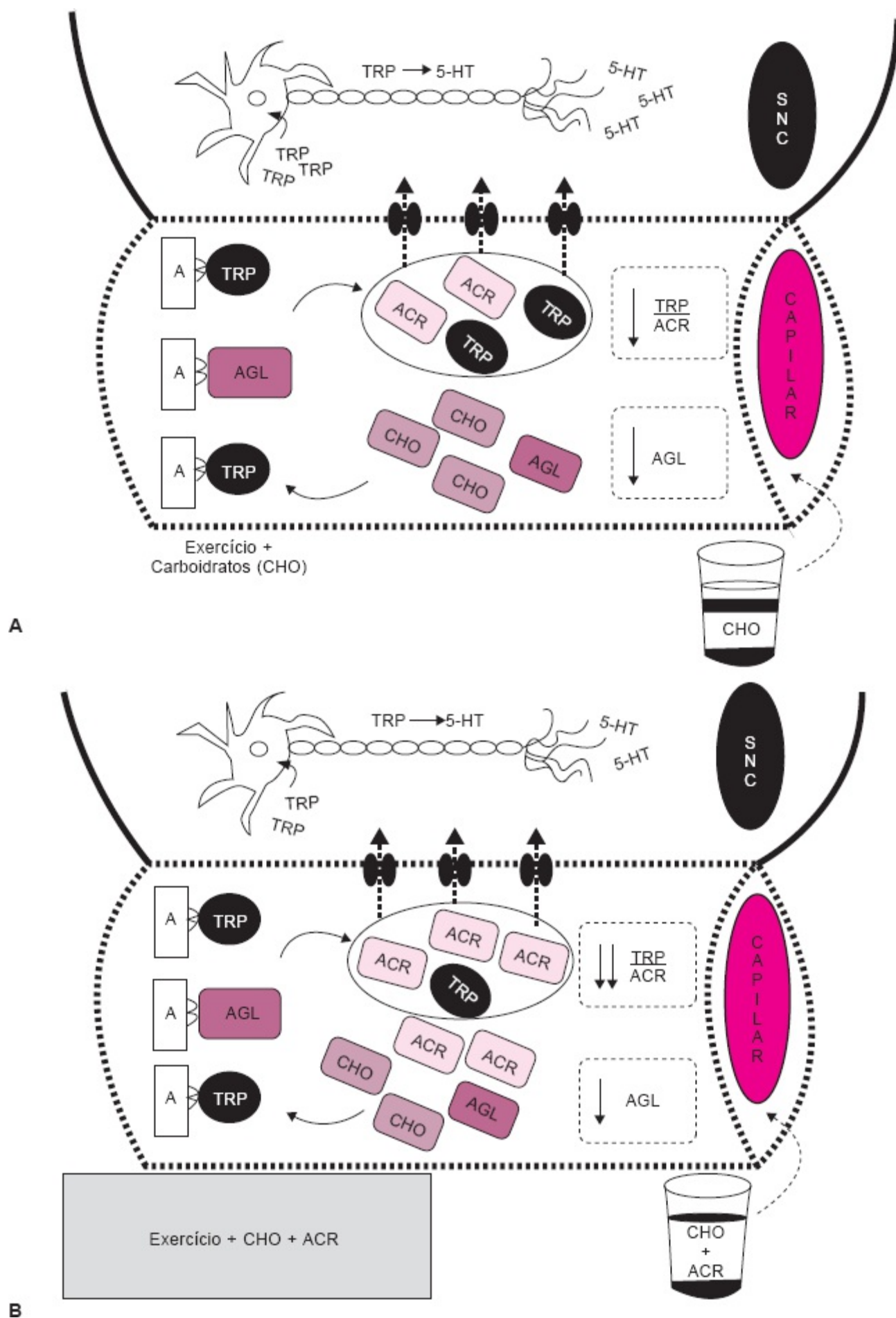
Dentre os estudos que investigaram o efeito da suplementação com ACR e a hipótese da fadiga central, destaca-se o estudo de van Hall *et al.*<sup>65</sup>, no qual 10 atletas de *endurance* foram estudados durante exercício em cicloergômetro, realizado em intensidade entre 70 e 75% da força máxima, enquanto ingeriram bebidas contendo 6% de sacarose, 6% de sacarose acrescida de triptofano (3 g/l), 6% de sacarose acrescida de baixa dose de ACR (6 g/l) ou 6% de sacaro-se acrescida de alta dose de ACR (18 g/l). O estudo foi delineado de modo randomizado e duplo-cego. O tempo de tolerância ao esforço ( $122 \pm 3$  min) não diferiu entre os quatro grupos avaliados, apesar dos tratamentos terem significativamente aumentado a concentração plasmática do respectivo

aminoácido suplementado (Figuras 22.12 a 22.14). Nesse estudo, foi calculada a taxa de transporte unidirecional de triptofano através da barreira hematencefálica (influxo), sendo estimado que a suplementação com ACR reduziu a captação de triptofano na exaustão em cerca de 8 a 12%, enquanto a ingestão de triptofano causou aumento da sua captação pelo cérebro de 7 a 20 vezes. Desse modo, esses resultados indicam que a manipulação do fornecimento de triptofano para o SNC não tem efeito adicional sobre a atividade serotoninérgica durante o exercício prolongado e exaustivo ou que a manipulação da atividade serotoninérgica funcionalmente não contribui para os mecanismos de fadiga.

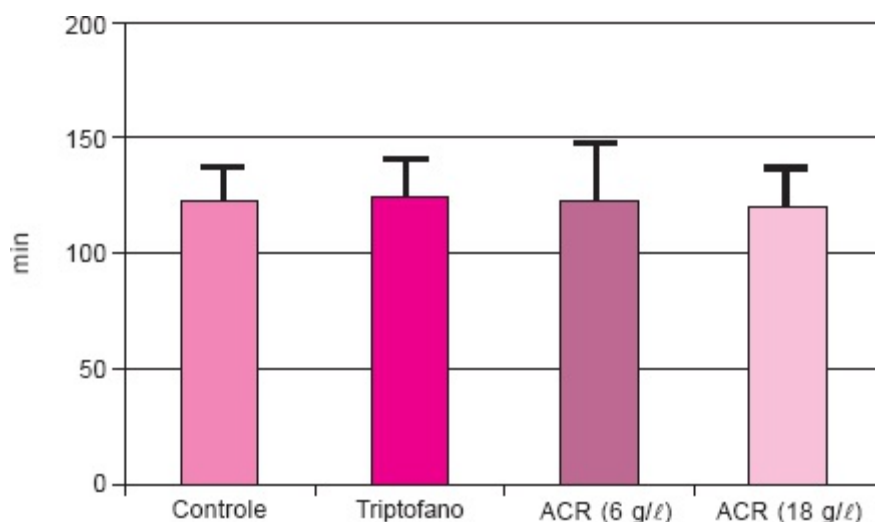


**Figura 22.10** Componentes primários da hipótese da fadiga central na condição de repouso (A) e durante o exercício prolongado (B). Condição de repouso considerando as concentrações plasmáticas de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR), ácidos graxos livres (AGL) e triptofano ligado (TRP) e triptofano livre (TRP L), ou seja, TRP não ligado à albumina (A), e seus efeitos propostos sobre o transporte de TRP através da barreira hematoencefálica e sobre a síntese de serotonina (5-HT). De acordo com a hipótese da fadiga central, durante o exercício prolongado ocorre o aumento da síntese de 5-HT no sistema nervoso central (SNC), o que promove a fadiga central. Modificada de Davis *et al.*<sup>59</sup>

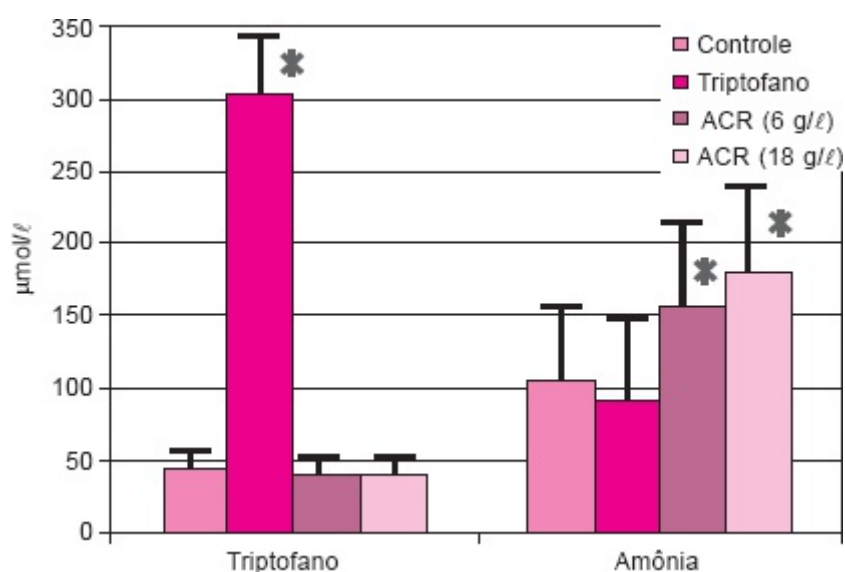
Davis *et al.*<sup>66</sup> verificaram o efeito da suplementação com ACR sobre a *performance* durante a realização de exercício (corrida) de alta intensidade e intermitente. Para tanto, indivíduos ingeriram, 1 h antes do exercício, bebidas contendo carboidrato (5 mL/kg; concentração de 20% de carboidrato [CHO]) (grupo CHO), ou a mesma bebida adicionada com 7 g de ACR (grupo CHO + ACR), ou água flavorizada (grupo P). Imediatamente antes do início do exercício, os indivíduos do grupo CHO ingeriram bebida contendo carboidrato (5 mL/kg; concentração de 6% de carboidrato); o grupo CHO + ACR ingeriu esta mesma bebida adicionada de 7 g de ACR, enquanto o grupo P ingeriu água flavorizada. O tempo de tolerância ao esforço e as concentrações de glicose e de insulina foram maiores nos grupos CHO e CHO + ACR em relação ao grupo P, o que confirma o efeito benéfico da suplementação com carboidratos sobre a *performance* em um protocolo de exercício com modelo de atividade similar àquele observado em esportes como futebol, basquete e hóquei. Entretanto, esse estudo não sustenta a hipótese de benefício adicional da suplementação com ACR sobre a *performance*.



**Figura 22.11 (A e B)** Efeitos propostos da suplementação com carboidratos (CHO) e aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) sobre a fadiga central durante o exercício prolongado. 5-HT = serotonina; A = albumina; AGL = ácidos graxos livres; SNC = sistema nervoso central; TRP = triptofano ligado à albumina; TRP L = triptofano livre. Modificada de Davis *et al.*<sup>59</sup>.

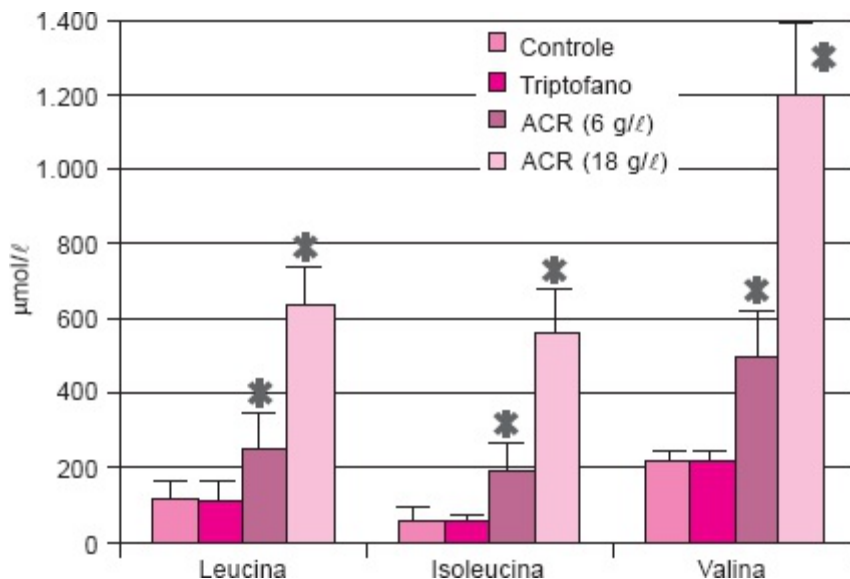


**Figura 22.12** Tempo de tolerância ao esforço. Atletas de *endurance* foram estudados durante exercício em cicloergômetro, enquanto ingeriram bebidas contendo 6% de sacarose (controle), 6% de sacarose acrescida de triptofano (3 g/l), 6% de sacarose acrescida de baixa dose de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) (6 g/l) ou 6% de sacarose acrescida de alta dose de ACR (18 g/l). Modificada de van Hall *et al.*<sup>65</sup>.



**Figura 22.13** Concentração plasmática de triptofano e de amônia. Atletas de *endurance* foram estudados durante exercício em cicloergômetro, enquanto ingeriram bebidas contendo 6% de sacarose (controle), 6% de sacarose acrescida de triptofano (3 g/l), 6% de sacarose acrescida de baixa dose de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) (6 g/l) ou 6% de sacarose acrescida de alta dose de ACR (18 g/l). \* =  $p < 0,05$ . Modificada de van Hall *et al.*<sup>65</sup>.





**Figura 22.14** Concentração plasmática de leucina, isoleucina e valina. Atletas de *endurance* foram estudados durante exercício em cicloergômetro, enquanto ingeriram bebidas contendo 6% de sacarose (controle), 6% de sacarose acrescida de triptofano (3 g/L), 6% de sacarose acrescida de baixa dose de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) (6 g/L) ou 6% de sacarose acrescida de alta dose de ACR (18 g/L). \* =  $p < 0,05$ . Modificada de van Hall *et al.*<sup>65</sup>.

Estudos realizados com ratos têm demonstrado efeito benéfico da suplementação aguda com ACR sobre a *performance* em relação ao grupo placebo; contudo, esses efeitos não são evidenciados, similarmente ao observado em humanos, quando a suplementação com ACR é comparada à suplementação aguda isolada de glicose. Nesse contexto, Calders *et al.*<sup>67</sup> verificaram que ratos que receberam intraperitonealmente (IP) ACR apresentaram maior tempo de tolerância ao esforço em relação ao grupo que recebeu solução salina IP; contudo, o tempo de tolerância ao esforço não diferiu entre os grupos que receberam ACR, glicose ou glicose associada a ACR, o que evidencia que a suplementação com ACR não tem efeito adicional sobre a *performance* em animais suplementados com glicose.

Em outro estudo realizado com ratos, Rossi<sup>68</sup> avaliou o efeito da suplementação crônica (seis semanas) com ACR – os quais foram adicionados à ração – sobre a *performance* de ratos treinados em exercício de natação de intensidade moderada. Os animais suplementados com ACR tiveram aumento de 30% do tempo de tolerância ao esforço – teste de exaustão – em relação ao grupo alimentado com ração-controle. Além disso, o grupo suplementado com ACR teve menor concentração de serotonina presente no hipotálamo ao final do teste de exaustão em comparação ao grupo controle, o que sugere ocorrência de fadiga central, aliada à fadiga periférica, nesse modelo experimental, no qual, diferentemente dos estudos anteriormente relatados, foi baseado na suplementação crônica com ACR. Araújo Jr. *et al.*<sup>69</sup>, utilizando o mesmo protocolo de suplementação de ACR descrito no estudo de Rossi, aliado ao treinamento em natação com intensidade próxima ao limiar anaeróbico metabólico, verificaram ausência de efeito da suplementação crônica com ACR por meio da dieta sobre o tempo de tolerância ao esforço em animais submetidos a teste de exaustão. Desse modo, conclui-se que a intensidade de exercício utilizada no treinamento e no teste de exaustão é um fator relevante a ser considerado no que concerne ao efeito da suplementação crônica com ACR, por meio da dieta, sobre a *performance* de ratos.

Portanto, diante dos estudos relacionados à *performance*, fadiga central e suplementação de



nutrientes, é fundamental destacar que a suplementação com carboidratos pode ser uma estratégia mais efetiva, uma vez que atenua tanto o aumento da concentração plasmática de ácidos graxos livres quanto da razão plasmática triptofano livre:ACR durante o exercício prolongado e exaustivo<sup>70</sup>. Além disso, a ingestão de carboidratos também reduz o aumento da concentração de amônia no plasma e no tecido muscular durante o exercício físico, aliado ao fato da inclusão de ACR em soluções contendo carboidratos não acarretar benefícios adicionais sobre a *performance* (ver Figura 22.11).

## ■ Exercício de endurance em ambientes quentes, performance e aminoácidos de cadeia ramificada

A diminuição da *performance* em exercícios de *endurance* realizados em ambientes quentes tem sido atribuída à redução do volume plasmático ou sanguíneo, ao aumento da taxa de glicogenólise muscular, à redução do fluxo sanguíneo muscular e ao acúmulo de lactato no sangue. Contudo, tem sido proposto que a fase inicial da fadiga durante o exercício de *endurance* realizado em ambiente quente, quando comparado ao mesmo exercício realizado em ambiente frio, não está associada aos fatores anteriormente citados. Desse modo, tem sido sugerido que o estresse térmico *per se* pode acelerar a ocorrência da fadiga por meio da redução da função de centros motores no cérebro, alteração do recrutamento de unidades motoras ou diminuição da motivação para a atividade. A observação desses fatos, aliada ao conhecimento de que ACR estão relacionados à hipótese da fadiga central, tem acarretado estudos que visam avaliar o efeito da suplementação com ACR sobre a *performance* de indivíduos submetidos a exercício de *endurance* em ambientes quentes<sup>71-74</sup>.

Nesse contexto, Mittleman *et al.*<sup>75</sup> investigaram o efeito da suplementação com ACR sobre a *performance* em indivíduos submetidos a exercício de *endurance* em cicloergômetro, em intensidade de 40% do  $\text{VO}_2$  máx e temperatura ambiente de 34,4°C. Os indivíduos ingeriram 5 ml/kg de massa corporal de uma bebida contendo 5,88 g/l de ACR (54% de leucina, 19% de isoleucina e 27% de valina) ou 5,88 g/l de polidextrose, a cada 60 min, durante o repouso, e a cada 30 min, durante o exercício. Aumento de 12% no tempo de tolerância ao esforço físico foi verificado após a suplementação com ACR comparado ao grupo placebo, aliado à redução de 2 a 3 vezes na razão plasmático triptofano livre:ACR. Por outro lado, Watson *et al.*<sup>76</sup> verificaram que a suplementação com ACR – aproximadamente 20 g de ACR consumidos antes e durante o exercício – não teve qualquer efeito sobre a *performance* ou sobre os escores de percepção de esforço em indivíduos submetidos a exercício de *endurance* (ciclismo) em ambiente quente (30°C) e intensidade de 50% do  $\text{VO}_2$  máx.

## ■ Exercício de força, equilíbrio proteico muscular e aminoácidos de cadeia ramificada

A compreensão da resposta anabólica induzida pelo exercício e pela nutrição é importante para indivíduos que visam à hipertrofia muscular. A base metabólica para o crescimento muscular é decorrente da relação entre a síntese e a degradação de proteínas no músculo esquelético, que constitui aproximadamente 40% da massa corporal. A hipertrofia muscular ocorre apenas a partir do saldo de síntese de proteínas, ou seja, quando a síntese proteica muscular excede a degradação

proteica muscular<sup>77</sup>. É notório que o exercício, especialmente o exercício de força, tem profundo efeito sobre o metabolismo proteico muscular, frequentemente resultando em crescimento muscular. Agudamente, o exercício de força pode resultar em melhora do equilíbrio proteico muscular (síntese – degradação); porém, na ausência da ingestão de alimentos, o equilíbrio ainda permanece negativo. Portanto, os efeitos interativos entre o exercício de força e as diferentes estratégias nutricionais devem ser considerados no estudo do metabolismo proteico muscular. Nesse contexto, verifica-se que a ingestão de aminoácidos isoladamente aumenta a taxa de síntese proteica muscular. Contudo, o mais potente iniciador dessa síntese é a combinação de exercício de força com aumento da disponibilidade de aminoácidos<sup>78,79</sup>.

A ingestão de uma mistura de aminoácidos ou de um hidrolisado de proteínas após uma sessão de exercício de força estimula a taxa de síntese proteica em músculo humano e promove equilíbrio proteico muscular positivo. Diferentes teorias tentam explicar a ocorrência desse efeito, como o aumento da disponibilidade de aminoácidos promovendo o aumento do transporte destes para dentro da célula muscular, o que estimula a síntese proteica<sup>80</sup>. Outra possibilidade é que esse efeito decorra de um grupo de aminoácidos, como os ACR, ou de um único aminoácido, como a leucina. No que concerne à leucina, esta aumenta a fosforilação de proteínas envolvidas na regulação da síntese proteica, incluindo a p70<sup>S6k</sup> e a 4E-BP1, no músculo esquelético de humanos. Aliado a esse fato, observa-se que a atividade da p70<sup>S6k</sup> induzida pelo exercício correlaciona-se ao aumento da massa muscular após 6 semanas de treinamento de força. Desse modo, alterações na fosforilação da p70<sup>S6k</sup> no músculo esquelético pós-exercício podem refletir em ativação de vias de sinalização, as quais podem responder pelo aumento da síntese proteica durante a fase inicial da recuperação pós-exercício. Esse fato é relevante, uma vez que a ingestão de leucina aumenta a fosforilação de proteínas envolvidas na regulação da síntese proteica muscular, incluindo a p70<sup>S6k</sup> (ver Figura 22.5)<sup>25,29</sup>.

Koopman *et al.*<sup>81</sup> verificaram que a adição de leucina em bebida contendo hidrolisado proteico e carboidratos promoveu maior estimulação da síntese proteica corporal total após a realização de uma sessão de exercício de força quando comparada à ingestão de carboidrato ou de carboidrato com hidrolisado proteico. Além disso, a ingestão combinada de carboidrato, hidrolisado proteico e leucina aumentou a síntese proteica muscular em relação à ingestão isolada de carboidrato. Os resultados desse estudo indicam que a adição de leucina na forma livre em combinação com proteínas e carboidratos representa uma estratégia efetiva na promoção do anabolismo proteico muscular pós-exercício de força.

Karlsson *et al.*<sup>82</sup> investigaram o efeito do exercício de força isolado ou em combinação com a ingestão oral de ACR sobre a fosforilação da p70<sup>S6k</sup> no músculo esquelético. Sete indivíduos executaram uma sessão de exercício de força (músculo quadríceps; 4 × 10 repetições; 80% de uma repetição máxima) em duas condições, ou seja, com a ingestão de solução contendo ACR (45% de leucina, 30% de valina e 25% de isoleucina) ou placebo (água flavorizada) durante e após o exercício. A ingestão de ACR acarretou o aumento da concentração plasmática dos três ACR durante o exercício e o período de recuperação (2 h). O exercício de força promoveu significativo aumento da fosforilação da p70<sup>S6k</sup>, que persistiu 1 e 2 h pós-exercício, enquanto a ingestão com ACR aumentou 3,5 vezes a fosforilação da p70<sup>S6k</sup> durante a recuperação. Além disso, a fosforilação da proteína ribossômico S6 – substrato da p70<sup>S6k</sup> – foi aumentada durante o período de recuperação pós-exercício de força apenas no grupo que ingeriu ACR. Desse modo, ACR – ingeridos durante e após o exercício de força – podem aumentar a síntese proteica no

músculo esquelético pós-exercício de força por meio da cascata de sinalização dependente da p70<sup>S6k</sup>.

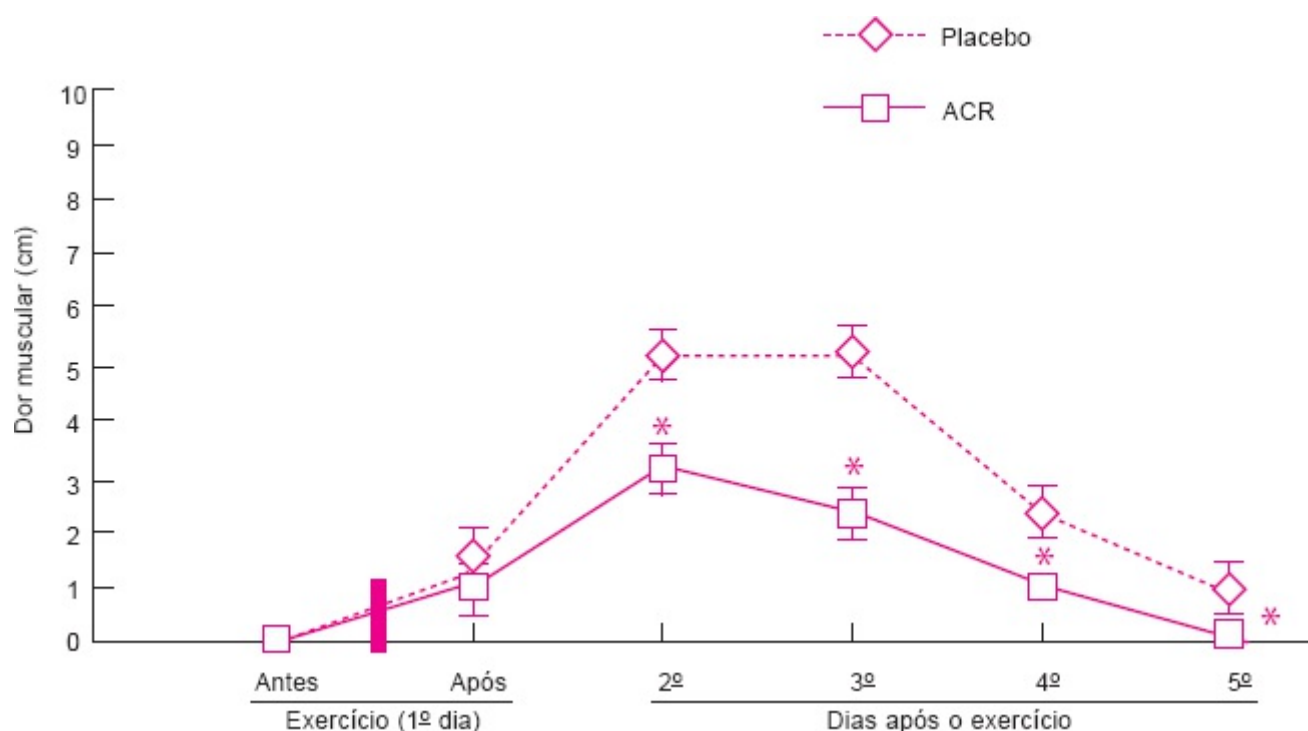
Um outro aspecto relacionado ao metabolismo da leucina, exercício de força e ganho de massa muscular refere-se ao composto  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato, mais comumente designado como HMB, que é um metabólito da leucina. Contudo, apenas 5 a 10% da leucina são convertidos em HMB. Estudos combinando suplementação com HMB e exercício de força têm demonstrado que o HMB desempenha papel importante na redução da degradação da proteína muscular e/ou aumento da recuperação de células musculares lesionadas<sup>83</sup>.

## ■ Lesão muscular induzida pelo exercício físico e aminoácidos de cadeia ramificada

Shimomura *et al.*<sup>4</sup> investigaram em humanos os efeitos da suplementação com ACR sobre a dor muscular de início tardio (DMIT) e a fadiga muscular induzidas pelo exercício. Doze mulheres saudáveis (21 a 24 anos de idade; índice de massa corporal:  $19,4 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$ ), que não praticavam exercício físico regularmente, participaram desse estudo. O experimento foi conduzido em um delineamento duplo-cego e *crossover*. A composição das soluções-teste utilizadas foi: (I) solução ACR (200 mL) que continha 5,5 g de ACR (isoleucina:leucina:valina = 1:2,3:1,2), 1 g de pó de chá-verde e 1,2 g adoçante; e (II) solução-placebo (200 mL) contendo os mesmos ingredientes da solução ACR, porém com 5,5 g de dextrina em substituição aos ACR. Na manhã do exercício físico, os indivíduos ingeriram a solução de ACR (0,1 g/kg de peso) ou a solução de dextrina (0,1 g/kg de peso) 15 min antes do exercício de agachamento, que consistiu em sete séries, de 20 agachamentos/série, com 3 min de intervalo entre cada série. Durante cada série, os agachamentos foram realizados a cada 2 s. A dor muscular foi maior no segundo e no terceiro dias no grupo placebo, indicando a ocorrência de DMIT. Contudo, apesar da DMIT também ter ocorrido no grupo suplementado com ACR, o pico de dor ocorreu apenas no segundo dia e foi significativamente menor em relação àquele observado no grupo-controle. A DMIT entre o terceiro e o quinto dias foi também significativamente menor no grupo ACR em comparação ao grupo placebo (Figura 22.15). Portanto, os resultados obtidos nesse estudo demonstram que a ingestão de 5 g de ACR previamente ao exercício físico pode reduzir a DMIT e a fadiga muscular por diversos dias pós-exercício. Dentre os possíveis mecanismos relacionados a esses resultados destacam-se a possibilidade dos ACR atenuarem a degradação proteica pós-exercício e o fato da leucina poder estimular a síntese proteica muscular.

Em outro estudo<sup>84</sup> foi avaliado o efeito da suplementação com ACR sobre a concentração sérica de creatinocinase (CK, *creatine kinase*) e desidrogenase láctica (DHL) – parâmetros indicativos de lesão muscular – após a realização de exercício prolongado. Para tanto, 16 homens foram distribuídos em dois grupos, sendo um grupo suplementado com 12 g de ACR por dia, durante 14 dias, juntamente com a dieta normal, e um grupo-controle (dieta normal apenas). O teste de exercício físico foi realizado no sétimo dia do estudo e consistiu em exercício de ciclismo realizado em cicloergômetro, em intensidade de aproximadamente 70% do  $\text{VO}_2$  máx. As amostras de sangue foram coletadas 1 semana antes do teste (ciclismo) e 1, 2, 3 e 4 h, 1, 3, 5 e 7 dias após o exercício. Os valores basais de CK e DHL não diferiram entre os grupos 7 dias previamente ao teste. Contudo, verificou-se significativo aumento entre os valores pré-exercício e pós-exercício para DHL e CK até 5 dias após o exercício. Cabe ressaltar que a suplementação com ACR

significativamente reduziu essa alteração na concentração de DHL entre 2 h e 5 dias pós-exercício e de CK entre 4 h e 5 dias pós-exercício, o que indica que a suplementação com ACR pode reduzir a lesão muscular associada ao exercício de *endurance*.



**Figura 22.15** Efeito da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) sobre a dor muscular de início tardio induzida pelo exercício de agachamento em mulheres. \* =  $p < 0,05$  para o correspondente grupo placebo. Modificada de Shimomura *et al.*<sup>4</sup>.

## ► Referências bibliográficas

1. Hutson SM, Sweatt AJ, Lanoue KF. Branched-chain amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. *The Journal of Nutrition*. 2005;135:1557S-1564S.
2. Tom A, Nair KS. Assessment of branched-chain amino Acid status and potential for biomarkers. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:324S-330S.
3. Smith C, Marks A, Lieberman MA. Marks' Basic medical biochemistry – a clinical approach. 2. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005 (900 p.).
4. Shimomura Y, Yamamoto Y, Bajotto G et al. Nutraceutical effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:529S-532S.
5. Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 1984;4:409-54.
6. Champe PC, Harvey RA. Bioquímica ilustrada. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1996 (446 p.).
7. Brody T. Nutritional biochemistry. 2. ed. San Diego: Academic Press; 1999 (1006 p.).
8. Wagenmakers AJ. Protein and amino acid metabolism in human muscle. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1998;441:307-19.
9. Wagenmakers AJ. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 1998;26:287-314.
10. Gibala MJ. Regulation of skeletal muscle amino acid metabolism during exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2001;11:87-108.

11. Shimomura Y, Honda T, Shiraki M et al. Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:250S-253S.
12. Shimomura Y, Harris RA. Metabolism and physiological function of branched-chain amino acids: discussion of session 1. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:232S-233S.
13. Cynober L, Harris RA. Symposium on branched-chain amino acids: conference summary. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:333S-336S.
14. Harris RA, Joshi M, Jeoung NH et al. Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism. *The Journal of Nutrition*. 2005;135:1527S-1530S.
15. Shimomura Y, Murakami T, Nagasaki M et al. Regulation of branched-chain amino acid metabolism and pharmacological effects of branched-chain amino acids. *Hepatology Research*. 2004;30:3-8.
16. Shimomura Y, Murakami T, Nakai N et al. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *The Journal of Nutrition*. 2004;134:1583S-1587S.
17. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:207S-211S.
18. Torres N, López G, de Santiago S et al. Dietary protein level regulates expression of the mitochondrial branched-chain aminotransferase in rats. *The Journal of Nutrition*. 1998;128:1368-75.
19. Nair KS, Short KR. Hormonal and signaling role of branched-chain amino acids. *The Journal of Nutrition*. 2005;135:1547S-1552S.
20. Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition*. 2002;18:130-3.
21. Abumrad NN, Robinson RP, Gooch BR et al. The effect of leucine infusion on substrate flux across the human forearm. *The Journal of Surgical Research*. 1982;32:453-63.
22. Layman DK. Role of leucine in protein metabolism during exercise and recovery. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2002;27:646-63.
23. Kimball SR, Jefferson LS. Regulation of global and specific mRNA translation by oral administration of branched-chain amino acids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;313:423-7.
24. Kimball SR. Regulation of global and specific mRNA translation by amino acids. *The Journal of Nutrition*. 2002;132:883-6.
25. Kimball SR, Jefferson LS. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83:500S-507S.
26. Shah OJ, Anthony JC, Kimball SR et al. 4E-BP1 and S6K1: translational integration sites for nutritional and hormonal information in muscle. *American Journal of Physiology and Endocrinology and Metabolism*. 2000;279:E715-729.
27. Garlick PJ, Grant I. Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis *in vivo* to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *Biochemical Journal*. 1998;254:579-84.
28. Li JB, Jefferson LS. Influence of amino acid availability on protein turnover in perfused skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1978;544:351-9.
29. Anthony JC, Anthony TG, Layman DK. Leucine supplementation enhances skeletal muscle recovery in rats following exercise. *The Journal of Nutrition*. 1999;129:1102-6.
30. Deldicque L, Theisen D, Francaux M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*. 2005;94:1-10.
31. Anthony JC, Lang CH, Crozier SJ et al. Contribution of insulin to the translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2002;282:E1092-1101.
32. Crozier SJ, Kimball SR, Emmert SW et al. Oral leucine administration stimulates protein synthesis in rat

- skeletal muscle. *The Journal of Nutrition*. 2005;135:376-82.
33. Bolster DR, Kimball SR, Jefferson LS. Translational control mechanisms modulate skeletal muscle gene expression during hypertrophy. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2003;31:111-6.
34. Liu Z, Long W, Fryburg DA et al. The regulation of body and skeletal muscle protein metabolism by hormones and amino acids. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:212S-217S.
35. Anthony JC, Reiter AK, Anthony TG et al. Orally administered leucine enhances protein synthesis in skeletal muscle of diabetic rats in the absence of increases in 4E-BP1 or S6K1 phosphorylation. *Diabetes*. 2002;51:928-36.
36. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Revista Brasileira de Ciências Farmacológicas*. 2000;36:201-12.
37. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. *Nutrire*. 2003;25:101-26.
38. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition*. 2006;22:564-71.
39. National Academy Press. Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients). Washington DC: National Academy Press; 2002.
40. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *The Journal of Nutrition*. 2005;135:1539S-1546S.
41. World Health Organization, FAO/WHO/ONU. Expert consultation: energy and protein requirements. Geneva: WHO; 1985 (264 p.).
42. Kurpad AV, Regan MM, Raj T et al. Branched-chain amino acid requirements in healthy adult human subjects. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:256S-263S.
43. Gleeson M. Interrelationship between physical activity and branched-chain amino acids. *The Journal of Nutrition*. 2005;135:1591S-1595S.
44. Wagenmakers AJ. Amino acid supplements to improve athletic performance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 1999;2:539-44.
45. Blomstrand E. A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:544S-547S.
46. MacLean DA, Graham TE, Saltin B. Stimulation of muscle ammonia production during exercise following branched-chain amino acid supplementation in humans. *The Journal of Physiology*. 1996;493:909-22.
47. Mero A. Leucine supplementation and intensive training. *Sports Medicine*. 1999;27:347-58.
48. Decombaz J, Reinhardt P, Anantharaman K et al. Biochemical changes in a 100 km run: free amino acids, urea, and creatinine. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1979;41:61-72.
49. Rennie MJ, Edwards RH, Krywawych S et al. Effect of exercise on protein turnover in man. *Clinical Science*. 1981;61:627-39.
50. Tarnopolsky M. Protein requirements for endurance athletes. *Nutrition*. 2004;20:662-8.
51. Shimomura Y, Fujii H, Suzuki M et al. Branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex in rat skeletal muscle: regulation of the activity and gene expression by nutrition and physical exercise. *The Journal of Nutrition*. 1995;125:1762S-1765S.
52. McKenzie S, Phillips SM, Carter SL et al. Endurance exercise training attenuates leucine oxidation and BCOAD activation during exercise in humans. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2000;278:E580-587.
53. Mackinnon LT. Chronic exercise training effects on immune function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:369S-376S.
54. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2000;36:201-12.



55. Parry-Billings M, Budgett R, Koutedakis Y et al. Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992;24:1353-8.
56. Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF et al. The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:1214-9.
57. Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF et al. Branched-chain amino acid supplementation and immune response of long-distance athletes. *Nutrition*. 2002;18:376-9.
58. Calder PC. Branched-chain amino acids and immunity. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:288S-293S.
59. Davis JM, Alderson NL, Welsh RS. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72:573S-578S.
60. Jakeman PM. Amino acid metabolism, branched-chain amino acid feeding and brain monoamine function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1998;57:35-41.
61. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *The Journal of Nutrition*. 2006;136:553S-559S.
62. Blomstrand E, Newsholme EA. Effect of branched-chain amino acid supplementation on the exercise-induced change in aromatic amino acid concentration in human muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1992;146:293-8.
63. Blomstrand E, Celsing F, Newsholme EA. Changes in plasma concentrations of aromatic and branched-chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1998;133:115-21.
64. Blomstrand E, Hassmen P, Newsholme EA. Effect of branched-chain amino acid supplementation on mental performance. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1991;143:225-6.
65. Van Hall G, Raaymakers JS, Saris WH et al. Ingestion of branched-chain amino acids and tryptophan during sustained exercise in man: failure to affect performance. *The Journal of Physiology*. 1995;486:789-94.
66. Davis JM, Welsh RS, De Volve KL et al. Effects of branched-chain amino acids and carbohydrate on fatigue during intermittent, high-intensity running. *International Journal of Sports Medicine*. 1999;20:309-14.
67. Calders P, Matthys D, Derave W. Effect of branched-chain amino acids (BCAA), glucose, and glucose plus BCAA on endurance performance in rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1999;31:583-7.
68. Rossi L. Efeitos da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada e sua relação com a fadiga periférica e central. São Paulo, 2001, 80p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP.
69. Araújo Jr. JA, Falavigna G, Rogero MM et al. Effect of chronic supplementation with branched-chain amino acids on the performance and hepatic and muscle glycogen content in trained rats. *Life Sciences*. 2006;79:1343-8.
70. Davis JM. Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis. *International Journal of Sport Nutrition*. 1995;5:S29-38.
71. Nadel ER, Fortney SM, Wenger CB. Effect of hydration state on circulatory and thermal regulations. *Journal of Applied Physiology*. 1980;49:715-21.
72. Savard GK, Nielsen B, Laszczynska J et al. Muscle blood flow is not reduced in humans during moderate exercise and heat stress. *Journal of Applied Physiology*. 1988;64:649-57.
73. Fink WJ, Costill DL, Van Handel PJ. Leg muscle metabolism during exercise in the heat and cold. *European Journal of Applied Physiology*. 1975;34:183-90.
74. Nielsen B, Savard G, Richter EA et al. Muscle blood flow and muscle metabolism during exercise and heat stress. *Journal of Applied Physiology*. 1990;69:1040-6.
75. Mittleman KD, Ricci MR, Bailey SP. Branched-chain amino acids prolong exercise during heat stress in men

- and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998;30:83-91.
76. Watson P, Shirreffs SM, Maughan RJ. The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment. *European Journal of Applied Physiology*. 2004;93:306-14.
77. Wolfe RR. Effects of amino acid intake on anabolic processes. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2001;26:S220-S227.
78. Biolo G, Maggi SP, Williams BD et al. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 1995;268:E514-E520.
79. Tipton KD, Wolfe RR. Protein and amino acids for athletes. *Journal of Sports Science*. 2004;22:65-79.
80. Rasmussen BB, Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exercise and Sport Sciences Review*. 2003;31:127-31.
81. Koopman R, Wagenmakers AJ, Manders RJ et al. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis *in vivo* in male subjects. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. Nov., 2005;288:E645-53.
82. Karlsson HK, Nilsson PA, Nilsson J et al. Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2004;287:E1-7.
83. Nissen SL, Sharp RL. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94:651-9.
84. Coombes JS, McNaughton LR. Effects of branched-chain amino acid supplementation on serum creatine kinase and lactate dehydrogenase after prolonged exercise. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2000;40:240-6.

## Creatina

Bettina Moritz e Braian Alves Cordeiro



### ► Introdução

Descoberta em 1832, a creatina é o nutriente com efeito ergogênico mais bem estudado até hoje. Por ter uma grande relação com a creatinina, foi primeiramente associada à sua reserva no músculo e sua importância à atividade física foi associada principalmente a atividades de alta intensidade. Hoje, além de ser utilizada também para treinamentos de *endurance*, tem sido utilizada em tratamentos médicos/nutricionais como coadjuvante na recuperação de pacientes cardíacos, doenças neurológicas e neuromusculares como as distrofias musculares e mitocondriopatias. O presente capítulo resgata um histórico da creatina e faz uma revisão bibliográfica sobre a sua atuação metabólica e ergogênica, apresentando os métodos de utilização mais conceituados, além de atualização sobre outras finalidades no uso desse suplemento.

### ► Histórico

A creatina foi descoberta em 1832, pelo cientista francês Michel Eugene Chevreul, o qual observou que esta se acumulava nos músculos em consequência da atividade física. Essa conclusão ocorreu devido à observação de uma concentração 10 vezes maior em raposas selvagens do que nas domesticadas. Desde então, a creatina tem sido estudada e analisada como um nutriente ergogênico<sup>1</sup>.

Ainda no século XIX, foi descoberta a creatinina urinária e, então, sua possível relação com a

massa muscular. O estudo da creatina tornou-se um processo caro em razão do alto custo de sua extração da carne e, por tal motivo, as pesquisas foram limitadas no início<sup>1</sup>.

No começo do século XX, demonstrou-se que parte da creatina ingerida pelos seres humanos não era excretada na urina, concluindo-se, assim, que a creatina é armazenada no organismo humano; e, em 1912, pesquisadores observaram que a sua ingestão pode aumentar significativamente a própria concentração no tecido muscular. Em 1927, Fiske e Subarrow descobriram a fosfocreatina (PCr) e determinaram o papel da creatina no metabolismo do músculo esquelético e, então, surgiram as primeiras associações da PCr e sua função na atividade física. Em 1934, foi descoberta a enzima que catalisa a fosforização da creatina, a creatinocinase (CK, *creatine kinase*)<sup>2</sup>.

Com a evolução das técnicas de extração da creatina e a utilização da biopsia por agulha, cientistas suecos investigaram o papel da PCr durante o exercício e sua recuperação. Em 1947, Justus Von Liebig confirmou que a creatina era um constituinte regular da carne animal e relatou um maior conteúdo dessa substância em animais selvagens quando comparados a animais de cativeiro e fisicamente menos ativos<sup>1</sup>.

Muitos estudos relacionados à creatina foram realizados entre 1940 e 1964 associando-a a benefícios relacionados com o desempenho físico<sup>3</sup>. Nas décadas de 1970 e 1980, pesquisas sobre o potencial nutricional dos efeitos da creatina ou da PCr forneceram algumas evidências sobre o poder ergogênico dessa substância. O uso da creatina por atletas de países do leste europeu é relatado desde 1960 e por atletas ingleses desde a década de 1990<sup>4</sup>.

A popularização da creatina ocorreu a partir das Olimpíadas de Barcelona, em 1992, em que alguns atletas foram beneficiados pelo seu uso<sup>5</sup> e o corredor e vencedor dos 100 m rasos masculino, Linford Christie, atribuiu sua vitória ao uso dessa substância. No remo, a vitória da equipe da universidade de Cambridge foi também atribuída ao uso da creatina, após vencer a favorita Oxford, em 1993. Foi então, nesta década (1990), que a suplementação oral de creatina passou a ser utilizada em larga escala por atletas amadores e profissionais<sup>6</sup>.

## ► Sistema fosfagênico (trifosfato de adenosina e fosfocreatina) e creatina

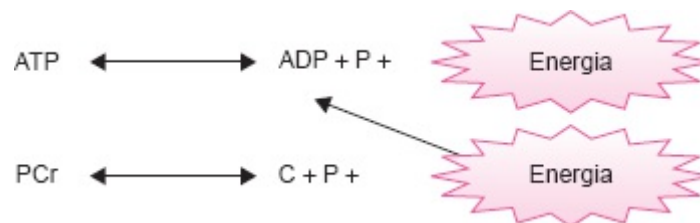
A via mais rápida de ressíntese de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) dá-se através da quebra da PCr, da creatina livre e do fosfato inorgânico. A reserva de PCr presente nas fibras musculares do tipo II, de contração rápida, é cerca de quatro a seis vezes superior à reserva de ATP no mesmo músculo (cerca de 18 mmol/kg de músculo), representando uma quantidade aproximada de 120 g de creatina total em um indivíduo adulto de 70 kg<sup>7</sup>. Essa reserva é suficiente para manter a atividade física de altíssima intensidade e curta duração por aproximadamente 3 a 12 s<sup>8</sup>.

Quando o exercício físico é levado à exaustão, as concentrações de PCr e ATP ficam diminuídas, tornando-se indisponíveis para o fornecimento energético de forma eficiente para a continuação do trabalho muscular<sup>9</sup>. Segundo Spriet<sup>10</sup>, no ponto de fadiga, a concentração muscular de ATP chega a aproximadamente 50% da sua reserva total, em exercícios de alta intensidade.

Durante a contração muscular, o ATP é utilizado para a geração de energia e a ressíntese deste composto através do difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*) remanescente advém da quebra da PCr pela enzima CK, como apresentado na Figura 23.1.

No repouso, essa reação está invertida no sentido de favorecer a regeneração da PCr através da união de creatina livre e fosfato inorgânico usando a energia disponível através do processo oxidativo, que ocorre dentro da mitocôndria<sup>11</sup>. Assim, a taxa inicial de recuperação da PCr seria proporcional à taxa mitocondrial de consumo de oxigênio, durando aproximadamente 4 min, com o metabolismo em repouso<sup>12</sup>.

Dessa forma, a concentração de PCr intramuscular pode influenciar significativamente a produção de energia durante curtos períodos de exercícios de alta intensidade<sup>11</sup>, evidenciando que o aumento do conteúdo intramuscular de creatina, através da suplementação, poderia aumentar a disponibilidade de PCr, acelerando a taxa de ressíntese de ATP durante e após exercícios de alta intensidade e curta duração<sup>6,13</sup>.



**Figura 23.1** Sistema fosfagênico e ressíntese de trifosfato de adenosina (ATP) através da fosfocreatina (PCr). ADP = difosfato de adenosina; C = creatina; P = fosfato. Adaptada de Powers e Howley<sup>8</sup>.

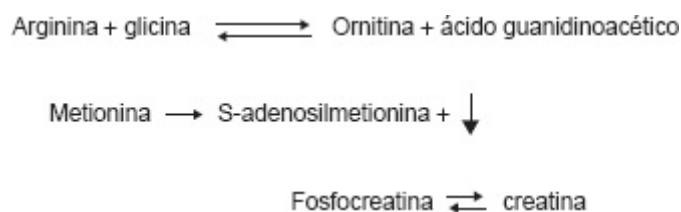
A suplementação de creatina durante o treinamento, teoricamente, poderia proporcionar adaptações associadas e melhora da qualidade e do volume de trabalho. Na área da saúde, a creatina está intimamente envolvida em uma série de reações metabólicas e, por tal razão, pesquisas têm investigado o potencial terapêutico deste aminoácido em diferentes populações enfermas<sup>14</sup>.

## ► Metabolismo da creatina

A creatina (ácido acético metilguanidina) é uma amina nitrogenada, encontrada no organismo, formada endogenamente no fígado, nos rins e no pâncreas a partir de três aminoácidos – arginina, glicina e metionina<sup>14</sup> (Figura 23.2) ou fornecida ao organismo naturalmente através do consumo de carnes, peixes e outros produtos de origem animal<sup>15</sup>.

Para a formação endógena de creatina, a arginina une-se à glicina para a formação de guanidinoacetato e ornitina em uma reação catabolisada pela enzima arginina-glicina amidinotransferase (AGAT). O guanidinoacetato é formado no rim e transferido ao fígado pelas vias sanguíneas. No fígado, essa molécula recebe o grupo metila da metionina, encontrado como S-adenosilmetionina (SAME), em uma reação catabolisada pela enzima guanidinoacetato N-metiltransferase (GAMT)<sup>17</sup>, produzindo então a creatina. O músculo não tem a capacidade de sintetizar a creatina e, portanto, esta é transportada pelo sangue, contra o gradiente, até a célula muscular, por meio de um transportador sódio-dependente<sup>18</sup>, possivelmente envolvendo a interação da creatina com locais específicos da membrana que reconhecem parte da molécula da creatina<sup>13</sup>. A regulação da produção desse peptídeo dá-se através de um mecanismo de *feedback* da AGAT, possivelmente pela inibição desta enzima. Outros fatores que têm sido associados à síntese ou à inibição de creatina incluem: hormônio tireoidiano, hormônio do crescimento,

testosterona, ornitina e deficiências dietéticas<sup>17</sup>.



**Figura 23.2** Síntese da creatina. Adaptada de Persky e Brazeau<sup>16</sup>.

A necessidade diária de creatina é de aproximadamente 2 a 3 g, sendo que cerca de 1 g é ingerido através da alimentação e o restante sintetizado endogenamente<sup>9</sup>. A parte obtida da dieta é absorvida, aparentemente intacta no intestino, e então, já no plasma, é liberada para os vários tecidos do corpo<sup>13</sup>. A maior parte da creatina, 95%, encontra-se nos músculos esqueléticos, enquanto o restante está distribuído especialmente em coração, cérebro<sup>18</sup> e testículos<sup>19</sup>. Somente 40% dela encontram-se livres, o restante apresenta-se na forma combinada com moléculas de fosfato, formando a PCr.

Como visto anteriormente, a concentração de PCr nas fibras do tipo II é quatro a seis vezes superior à concentração de ATP no mesmo músculo. Existem também diferenças quanto à taxa de utilização de PCr pelas diferentes fibras musculares. A taxa de degradação da PCr tem se mostrado maior nas fibras musculares do tipo II (contração rápida) em relação às do tipo I (contração lenta); e a disponibilidade de PCr, como um substrato energético nas fibras de contração rápida, é considerada o possível fator limitante para a manutenção da força muscular durante um exercício de alta intensidade<sup>19</sup>. Contudo, a ressíntese de PCr é mais rápida nas fibras oxidativas do tipo I, devido ao maior potencial aeróbico destas, mostrando que o processo de recuperação da fosfocreatina em repouso é dependente de oxigênio<sup>20</sup>.

Considerando que não seria viável elevar a ingestão de creatina através de alimentos, devido à sua baixa concentração (2 a 4 g por quilograma de carne)<sup>3</sup>, a hipótese que justificaria o uso da suplementação desta amina preconiza a elevação do estoque de PCr no músculo através de uma sobrecarga de creatina. O aumento na concentração intramuscular desse substrato facilitaria a ressíntese imediata de ATP. Consequentemente, isso levaria ao aumento do desempenho, uma vez que a manutenção da atividade física de alta intensidade é limitada pela redução do conteúdo de ATP<sup>21</sup>.

## ► Função ergogênica

A creatina tem sido estudada há muito tempo e utilizada pelos atletas profissionais e amadores desde a década de 1990. Hoje, a creatina mono-hidratada é o suplemento nutricional com maior potencial ergogênico disponíveis para os atletas, em termos de aumento da *performance*, em exercícios de alta intensidade e curta duração, e ainda no ganho de massa corporal magra durante o treinamento resistido<sup>14</sup>. Segundo Bufford *et al.*<sup>14</sup>, muitos estudos têm demonstrado a eficácia da suplementação de creatina na melhora da *performance*. Aproximadamente 70% de todos esses estudos demonstram uma melhora significativa na realização do exercício, enquanto em outros a melhora apresentada não é significativa<sup>22</sup>.



Os benefícios da suplementação de creatina estão relacionados à sua forma de atuação e ação. Os primeiros estudiosos<sup>6</sup> propuseram diversos mecanismos de efeito ergogênico para a creatina em exercícios de alta e muito alta intensidades. Esses mecanismos estariam baseados: no aumento da disponibilidade de PCr; no aumento da ressíntese de PCr; na acidez muscular reduzida; na melhora do metabolismo oxidativo; no aumento da intensidade do treinamento; e no aumento da massa corporal.

Vários estudos<sup>15,22-24</sup> têm demonstrado que a suplementação de creatina eleva os níveis intramusculares e que altas concentrações de creatina estariam correlacionadas com melhora da *performance* em atividades de curta duração e alta intensidade (comumente usam o sistema fosfagênico como fonte primária de energia), como em exercícios de corridas repetitivas com menos de 30 s. Contudo, o maior efeito da creatina é derivado da melhora da capacidade de treino que esta proporciona.

Ao longo dos mais de 10 anos de pesquisa, a suplementação de creatina, em esportes de *endurance*, parecia ajudar somente nos momentos de *sprints*<sup>25</sup>, ou seja, novamente em alta intensidade, e não promoveria melhora da *performance* em exercícios de *endurance*<sup>26,27</sup>.

Contudo, recentes estudos têm demonstrado que a suplementação de creatina pode ter efeito positivo também nas atividades de longa duração<sup>27</sup>. Os autores criaram sua hipótese a partir da capacidade da creatina de atenuar o aumento plasmático de amônia e hipoxantina durante exercícios intensos de aproximadamente 1 h, sugerindo que a suplementação desta poderia melhorar o equilíbrio energético muscular, promovendo ressíntese de ATP conforme a demanda durante o exercício. O estudo foi realizado com homens treinados, para a capacidade aeróbica, os quais realizaram duas provas experimentais envolvendo aproximadamente 1 h de exercícios de *endurance* intenso a aproximadamente 80% do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx). Os participantes, ao ingerirem uma mistura de 21 g de creatina mono-hidratada e 21 g de dextrose, por 5 dias antes do exercício, obtiveram um aumento substancial de creatina muscular e uma menor alteração de monofosfato de inosina (IMP, *inosine monophosphate*) em comparação ao grupo placebo que consumiu somente 42 g de dextrose. Dessa forma, a creatina parece melhorar a capacidade muscular de manter o equilíbrio energético durante exercícios aeróbicos intensos.

O ganho de massa corporal magra, com o uso desse aminoácido, pode estar relacionado, no primeiro momento, à capacidade osmótica da creatina. O aumento da sua concentração possibilitaria um aumento de água intramuscular e, conseqüentemente, a massa corporal total<sup>24</sup> em períodos curtos. Contudo, em médios períodos de uso (6 a 8 semanas), o ganho de massa magra pode ser explicado pelo acréscimo de tecido seco acompanhado do volume normal de água e não somente pela retenção de líquidos<sup>27</sup>. Essa retenção de líquidos intracelular e o aumento da pressão osmótica celular podem, portanto, constituir o estímulo para a síntese proteica<sup>28,29</sup>.

Novas pesquisas têm demonstrado que, além da retenção de líquidos, o aumento da massa muscular pode estar também relacionado com o aumento da concentração de células-satélite e núcleos musculares, quando associado ao exercício de força. O crescimento da fibra muscular, segundo Olsen *et al.*<sup>30</sup>, está associado ao aumento do número de núcleos celulares na fibra muscular (mionúcleos). Dessa forma, a razão entre o número de mionúcleos e a área da fibra muscular, conhecida como domínio mionuclear, controla um particular volume do citoplasma, relacionado ao volume muscular e à hipertrofia. Ainda nesse estudo, a suplementação de creatina (6 a 24 g de creatina mono-hidratada) ou proteínas (20 g) associada ao treino de força, por 16 semanas com 32 homens saudáveis, demonstrou que a suplementação deste aminoácido resultou no

aumento do número de mionúcleos por fibras e aumentou de 14 a 17% a média de fibras musculares no final de 4, 8 e 16 semanas, quando comparado ao grupo que consumiu proteína, o qual apresentou aumento somente ao final de 16 semanas em 8%. Em suas conclusões, os autores colocaram que, pela primeira vez, a suplementação de creatina, associada ao exercício de força, demonstrou ampliar o número de células-satélite e a concentração de mionúcleos na célula muscular esquelética, permitindo assim um aumento da fibra muscular em resposta ao treinamento.

Contudo, o mecanismo preciso de como a creatina afeta o crescimento e a diferenciação das células miogênicas permanece desconhecido. A creatina promove crescimento e diferenciação de vários outros tipos de células em culturas. Estimula a diferenciação de atividade metabólica e a mineralização de osteoblastos<sup>31</sup> e, quando cultivada em tecido estriado, a creatina aumenta a densidade de neurônios GABAérgicos sem afetar o número total de células<sup>32</sup>. Desde 1972, Ingwall *et al.*<sup>33</sup> já tinham demonstrado que a creatina aumenta a expressão de cadeia pesada de miosina e estimula a síntese de proteínas musculares específicas em ambos os tecidos musculares, esquelético e cardíaco, de frangos.

Em outro estudo recente, Deldicque *et al.*<sup>34</sup> demonstraram, em pesquisas com células miogênicas C<sub>2</sub>C<sub>12</sub>, que a creatina estimula o crescimento proteico associado a um aumento do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) relacionado com o fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*). Contudo, a forma de ação de como a creatina estimula a produção de IGF-I ainda não é clara<sup>34</sup>.

Houve especulações sobre a possibilidade de a creatina elevar a taxa hormonal. Esse foi o alvo de um estudo realizado na Bélgica com estudantes não treinados. O trabalho analisou o efeito do treinamento resistido, com pesos, associado à suplementação de 20 g/dia de creatina na alteração de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*), testosterona e cortisol. Os autores concluíram que a suplementação de creatina, por um curto período de tempo, não fez qualquer alteração hormonal<sup>35</sup>.

Contudo, o ganho de massa muscular não está associado a uma única variável, como já demonstrado anteriormente. Fatores como o tempo de intervalo de treino associado ao uso da creatina também influenciam no resultado. Foi o que demonstrou Aoki<sup>36</sup>, em um estudo realizado no Brasil, o qual comparou o intervalo de tempo de descanso de 60 s e 2 min 30 s, concluindo que um intervalo maior de descanso entre séries proporciona maior tempo de recuperação de PCr e, desta forma, a suplementação teria maior efeito ergogênico.

Em exercícios intermitentes, como os esportes coletivos, a creatina também tem sido usada com o objetivo de melhorar o rendimento desses atletas. Contudo, alguns estudos não têm demonstrado eficácia na melhora da *performance* específica, como o estudo apresentado por Pluim *et al.*<sup>37</sup>, realizado com atletas profissionais de tênis. Tal pesquisa foi conduzida com 36 jogadores profissionais, ao utilizarem uma mistura de creatina, maltodextrina e dextrose por um total de 34 dias, sendo 6 dias de carregamento com 0,3 g de creatina por quilograma de peso corporal. O grupo placebo recebeu somente maltodextrina e dextrose. Ao final do estudo, os autores concluíram que o uso de creatina não melhorou a velocidade de saque, a velocidade de devolução de bola (*forehand* e *backhand*), a força de pernas e braços e a velocidade de corrida intermitentes (três *sprints* de 20 m) quando comparado ao grupo placebo e não deveria ser recomendado para atletas de tênis. Resultados semelhantes foram apresentados também por outro estudo<sup>38</sup>, ao analisar os resultados da suplementação de creatina por 5 dias em atletas daquela modalidade.

## ► Protocolos de administração

O uso da creatina faz-se geralmente compreendendo duas fases. A primeira fase é conhecida como carregamento ou sobrecarga e a segunda fase, como manutenção. O carregamento mais utilizado é a ingestão diária de um total de 20 a 30 g de creatina mono-hidratada, em quatro doses iguais de 5 a 7 g dissolvidos em cerca de 250 mL de líquido por 5 a 7 dias. Quando baseada no peso corporal, a dose recomendada é de 0,3 g/kg de massa corporal. Após a fase de sobrecarga, a dose de manutenção recomendada é consideravelmente menor, aproximadamente 2 a 5 g de creatina por dia ou 0,03 g/kg de massa corporal por dia<sup>6,13</sup>. Pesquisas têm demonstrado um aumento de 10 a 40% na concentração intramuscular de creatina e PCr com o uso desse protocolo<sup>39</sup>. Após a ingestão de 5 g de creatina, o nível plasmático aumenta de uma faixa entre 50 e 100 mmol/L para mais de 500 mmol/L, 1 h após o seu consumo<sup>6</sup>.

Segundo Williams *et al.*<sup>3</sup>, os estudos que utilizaram o protocolo típico de sobrecarga de creatina têm demonstrado um aumento absoluto médio na creatina total de cerca de 22 mmol/g de peso seco (20 a 27 mmol/g) correspondendo a 18,5% (variando de 15 a 22%). Já o aumento absoluto da média da PCr foi de 14,3 mmol/kg (3,4 a 26) de peso seco (20,7%), considerado um nível suficiente para promover efeito ergogênico.

Contudo, segundo o posicionamento da International Society of Sports Nutrition (ISSN), realizado em 2007, o protocolo de carregamento pode ser efetivo em 2 ou 3 dias, principalmente se a ingestão coincidir com o consumo de proteínas e carboidratos e a suplementação com 0,25 g/kg de massa magra por dia de creatina mono-hidratada pode ser uma dosagem alternativa para o ganho de massa magra<sup>14</sup>.

O consumo de creatina associado à glicose, cerca de 100 g, pode aumentar o transporte de creatina para o interior do músculo em torno de 10%, mesmo em indivíduos que pareçam ser menos sensíveis à suplementação de creatina<sup>40</sup>. Há uma elevação da captação de creatina pela fibra muscular com esse carboidrato simples e, conseqüentemente, sua ingestão pode aumentar o efeito ergogênico. O processo parece ser mediado pela insulina, a qual estimularia a enzima ATPase da bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, que por sua vez promoveria um transporte simultâneo de Na<sup>+</sup>/creatina (duas moléculas de sódio para cada uma de creatina) para manter ou restaurar o gradiente normal de Na<sup>+</sup> e o potencial de membrana<sup>41</sup>.

O exercício durante o período de suplementação de creatina pode fornecer um efeito adicional em relação à captação muscular de creatina de acordo com Hultman *et al.*<sup>42</sup> e Clark<sup>43</sup>.

A suplementação de creatina parece impedir a biossíntese normal, mas isto é reversível quando a suplementação cessa. Após a interrupção, o elevado estoque de creatina diminuirá muito lentamente até ao longo de mais de 4 semanas após a ingestão de creatina<sup>13,42</sup>.

Alguns estudos ainda mostravam que somente pessoas com níveis baixos de creatina obtinham resultados positivos com a suplementação<sup>44</sup>. Alguns indivíduos ainda podem não responder aos protocolos utilizados para creatina e outros fatores, como o intervalo de recuperação, ainda podem ser determinantes para a discrepância de resultados encontrados na literatura<sup>45</sup>.

## ■ Diferentes formas de administração e eficácia

A suplementação de creatina mono-hidratada tem sido estudada por aumentar a reserva intramuscular de creatina e PCr, de 5 para 30%<sup>4</sup>. Contudo, variações entre indivíduos têm sido demonstradas no que concerne à magnitude dos estoques de creatina e seu efeito na

*performance*<sup>3,6</sup>. Evidências iniciais já foram demonstradas, desde 1926, quando Chanutin (1926) sugeria que a absorção intestinal de creatina, na forma de creatina mono-hidratada, era próxima de 100%.

Considerando a absorção de creatina mono-hidratada próxima a 100%, como descrito anteriormente, um estudo-piloto, de modelo *crossover*, foi realizado comparando-se três diferentes formas de creatina: creatina mono-hidratada, creatina piruvato e triceatina citrato. Os estudos demonstraram que a média de concentração entre creatina piruvato foi sempre maior que creatina mono-hidratada, contudo, sem diferenças significativas. Porém, o pico de concentração após ingestão foi sempre maior após o consumo de creatina piruvato, embora os autores tenham concluído que estas diferenças não parecem ter qualquer efeito na elevação da creatina muscular durante períodos de carregamento<sup>46</sup>.

## ► Outras funções da creatina

Existem evidências de que a creatina possa ter um importante papel no controle neuromuscular. A suplementação com creatina tem demonstrado aumentar a força e a potência de indivíduos com várias doenças neuromusculares, como distrofias musculares e mitocondriopatias, por aumentar o conteúdo total muscular. Em um estudo com pacientes com esclerose amiotrófica lateral, os indivíduos foram suplementados com 20 g/dia de creatina por 7 dias e depois com 3 g/dia durante três e 6 meses. A suplementação temporária foi capaz de aumentar a potência e a força isométrica máxima dos indivíduos<sup>47</sup>.

Sipila *et al.*<sup>48</sup> encontraram efeito positivo na suplementação de creatina em indivíduos com atrofia *girata* da coróide e retina do olho, reduzindo o número de fibras afetadas com diminuição do número e da frequência de agregados tubulares, acompanhados por atraso na progressão do comprometimento visual ocasionado por esta patologia.

Nos sistemas nervosos central e periférico é encontrada uma pequena quantidade de creatina. Esta entra no cérebro por meio de um sistema de transporte sódio-dependente. O aumento do consumo de creatina poderia prevenir a redução dos estoques de energia e melhorar a função neuronal, pois está envolvida na regulação da glicólise, na estabilização da mitocôndria formando a CK e na inibição da permeabilidade do poro de transição da mitocôndria<sup>49</sup>. Além disso, outro efeito neuroprotetor da suplementação de creatina poderia ser a habilidade da fosfocreatina de estimular a captação do glutamato e levar à redução da concentração extracelular deste neurotransmissor, pois é sabido que este em altas concentrações é tóxico para o sistema nervoso central<sup>50</sup>. A creatina parece manter o potencial de membrana e a homeostase do cálcio e restaurar gradientes de íons antes e depois da despolarização. Também tem demonstrado pequeno efeito antioxidante, sequestrando espécies reativas de oxigênio(ERO)<sup>51</sup>.

Poderia ainda proteger atletas de traumas neurológicos, pois a suplementação com creatina por 3 dias antes do evento reduziu em 21% o dano cerebral, em 36% com a suplementação iniciada 5 dias antes e aumentou para 50% quando foi suplementada 4 semanas antes do trauma<sup>50</sup>. Esse efeito parece advir do fato de a creatina possivelmente prevenir danos induzidos pela baixa oxigenação e subsequente reperfusão (situações de hipoxia, anoxia, isquemia e reperfusão)<sup>17</sup>.

Inúmeros estudos têm demonstrado efeitos positivos também na cognição<sup>52</sup>, na depressão<sup>53</sup>, na fadiga mental<sup>54</sup>, na doença de Huntington<sup>55</sup>, na esclerose amiotrófica lateral<sup>56</sup>, na doença de Alzheimer<sup>57</sup> e na de Parkinson<sup>58</sup>.

Quanto à depressão, a creatina poderia aumentar ou melhorar a *performance* e o metabolismo energético de áreas hipoativas<sup>53</sup>. Alguns estudos sobre depressão têm demonstrado alteração no metabolismo energético dos indivíduos acometidos, com redução do fluxo sanguíneo e do metabolismo<sup>59</sup>. A concentração de creatina cerebral parece estar reduzida em indivíduos com depressão grave<sup>60</sup>. Porém, um estudo preliminar mostrou que a suplementação de creatina poderia aumentar as crises de mania em indivíduos com transtorno bipolar.

Estudos têm demonstrado esse efeito neuroprotetor da creatina na doença de Huntington<sup>55,61</sup>. A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante resultante de um polimorfismo genético em que um segmento do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) contém um trinucleotídeo CAG que decodifica a proteína huntingtina<sup>62</sup>. Existem fortes evidências de uma disfunção metabólica, depleção de energia e aumento no estresse oxidativo nesses indivíduos. Observa-se uma redução na concentração de fosfocreatina e aumento do lactato em algumas regiões do cérebro dos indivíduos afetados, demonstrando uma alteração do metabolismo energético, o que poderia resultar em danos mitocondriais e aumento da produção de radicais livres<sup>63</sup>.

Esses efeitos positivos da suplementação de creatina parecem ser por tamponar as reservas intracelulares de energia, estabilizar o cálcio intracelular, reduzir o glutamato extracelular, inibir a ativação do poro de transição mitocondrial e agir como antioxidante<sup>64</sup>. A suplementação com creatina parece ter melhor eficácia quando comparada à suplementação com coenzima Q10 (Co-Q10) e ácido lipoico, na produção de energia e melhora do comportamento e neurológica em animais com doença de Huntington<sup>55,56,65</sup>.

A suplementação com creatina com 1, 2 ou 3% por 3 semanas melhorou a sobrevivência, reduziu a atrofia do cérebro total, reduziu a atrofia de neurônios do estriado e reduziu a formação de agregados da proteína mutante huntingtina no estriado e no neocórtex<sup>55</sup>. Todos esses efeitos parecem culminar na melhora do metabolismo energético, na redução do estresse oxidativo e na redução na velocidade de neurodegeneração. Doses de 3 a 5 g têm sido utilizadas com segurança e boa tolerabilidade em indivíduos com doença de Huntington<sup>66</sup>.

Existe também controvérsia na participação da creatina no sistema cardiovascular. O coração trabalha exclusivamente com base em fosforilação oxidativa mitocondrial, com alta produção de energia. Uma pequena redução na produção energética ou na oxigenação dos tecidos do coração (isquemia, asfíxia, cirurgia, venenos) altera sua produção de energia, bem como sua capacidade de contração. Concentrações de fosfocreatina são capazes de reduzir o estresse causado pela baixa oxigenação e somente mais tarde, quando os estoques de fosfocreatina já estão sendo esgotados, é que se vê redução das concentrações de ATP. Alguns estudiosos acreditam que o sistema da CK sirva somente para tamponar ou controlar as concentrações de ATP e ADP intracelulares, não tendo maiores impactos na *performance* cardíaca; por outro lado, estudiosos acreditam ter argumentos que relacionam o sistema creatinocinase/fosfocreatina/creatina com a *performance* cardíaca mecânica<sup>17</sup>.

## ► Segurança, tolerabilidade e efeitos adversos

A suplementação com creatina parece ser segura segundo os estudos<sup>16,67</sup>. Apesar de altas doses de creatina poderem elevar os níveis de creatinina, o que poderia potencializar uma disfunção renal<sup>68</sup>, a suplementação não parece alterar a função renal e a filtração glomerular, salvo quando



há uma doença renal preexistente<sup>69,70</sup>. No estudo desenvolvido por Gualano *et al.*<sup>71</sup>, quando avaliada a cistatina C, um melhor marcador para avaliação de disfunção renal (sendo este marcador mais sensível do que a creatinina), observaram que a suplementação com altas doses de creatina por 3 meses não provocou qualquer disfunção renal em homens saudáveis em treinamento aeróbico. Portanto, outros e mais precisos marcadores da função renal, como a cistatina C, devem também ser avaliados concomitantemente, quando na utilização de suplementos contendo creatina.

Diarreia parece ser o efeito colateral mais comum relatado na literatura, quando são utilizadas doses altas de creatina (20 g/dia)<sup>72</sup>. Outros efeitos relatados são asma, distúrbios gastrintestinais, paralisia muscular, intolerância ao calor, câibras e desidratação. Nenhuma alteração grave foi identificada em estudos com humanos na literatura<sup>73</sup>.

Em um estudo realizado com jogadores de basquetebol da liga espanhola, com uso de 20 g de creatina por 5 dias e manutenção de 5 g de creatina mono-hidratada por dia durante três temporadas de competição, demonstrou-se não haver diferenças significativas nos marcadores sanguíneos, hepáticos ou renais, permitindo aos autores concluir que pequenas doses parecem ser seguras, não oferecendo efeitos colaterais<sup>74</sup>.

Existem evidências que indicam que a creatina é um importante precursor de amino-imidazol-azaarenos (AIA), uma importante classe de mutantes e carcinogênicos formados principalmente em alimentos proteicos cozidos, assados ou fritos. O processamento dos alimentos (frituras ou cocção em altas temperaturas) foi capaz de aumentar em 40 vezes a concentração de AIA e o tratamento da carne com creatinase (enzima que depleta a creatina) antes da fritura foi capaz de reduzir a mutagenicidade em até 73%. Porém, existem controvérsias quanto à mutagenicidade da suplementação de creatina, pois, neste caso, existe influência da temperatura, do tempo de cocção, da concentração de antioxidantes, da concentração e produção dos precursores mutagênicos, além da presença associada a carboidratos<sup>17</sup>.

## ► Considerações finais

Muito bem estudada e utilizada desde a década de 1990, a creatina mostra-se segura para utilização como suplemento nutricional, em doses adequadas, para melhora da *performance* atlética, principalmente em esportes de alta intensidade e curta duração. Contudo, novas pesquisas têm mostrado efeito ergogênico também em modalidades de *endurance* e um possível efeito tampão. Além desse efeito, sua utilização com suplemento nutricional mostra-se também interessante na prevenção e no tratamento de diversos distúrbios neuromusculares, neurológicos, prevenção de traumas e tratamentos cardiovasculares, entre outros. São necessárias ainda pesquisas da utilização da creatina nas diversas patologias neurológicas específicas, bem como de outros suplementos associados no que concerne à melhora da *performance* e da saúde.

## ► Referências bibliográficas

1. Deman TTW, Rhodes EC. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Med.* 1999;28:49-60.
2. Fiske CH, Subbarow Y. The nature of the “inorganic phosphate” in involuntary muscle. *Science.* 1927;65:401-3.
3. Williams MH, Kreider RB, Branch JD. Creatina. São Paulo: Manole; 2000.
4. Kreider RB. Dietary supplements and promotion of muscle growth with resistance training. *Sports Med.*



5. Boyadjiev N, Popov D, Delchev S. Exercise performance and muscle contractile properties after creatine monohydrate supplementation in aerobic-anaerobic. J Sport Sci Med. 2007;6:423-8.
6. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. Clin Sci. 1992;83:367-74.
7. Guerrero-Ontiveros ML, Wallimann T. Creatine supplementation in health and disease of chronic creatine ingestion *in vivo*: Down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscles. Mol Cell Biochem. 1998;184:427-37.
8. Powers SK, Howley ET. Fisiologia do exercício. Teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. 3. ed. São Paulo: Manole; 2000 (p. 527).
9. Peralta J, Amancio OMS. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. Rev Nutr Camp. 2002;15:83-93.
10. Spriet L. Anaerobic metabolism during high-intensity exercise. In: Hargreaves M. Exercise metabolism. Champaign: Human Kinetics; 1995 (p. 1-39).
11. Houston M. Biochemical energetics. In: Houston M. Biochemistry primer for exercise science. Champaign: Human Kinetics; 1995 (p. 49-56).
12. Thompson CH, Kemp GJ, Sanderson AL et al. Skeletal muscle mitochondrial function studied by kinetic analysis of post exercise creatine resynthesis. J Appl Physiol. 1995;78:2131-9.
13. Greenhaff P. The nutritional biochemistry of creatine. J Nutr Biochem. 1997;11:610-8.
14. Bufford TW, Kreider RB, Stout JR et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2007;4:1-8.
15. Williams MH, Branch JD. Creatine supplementation and exercise performance: a update. J Am Coll Nutr. 1998;17:216-34.
16. Persky A, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. Pharmacol Rev. 2001;53:161-76.
17. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev. 2000;80:1107-213.
18. Santos MG, Suso JMG, Moreno A et al. Estudo do metabolismo energético muscular em atletas por <sup>31</sup>P-ERM. Rev Assoc Med Bras. 2004;50:127-32.
19. Balson P, Soderlund JK, Edblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. Sports Med. 1994;18:268-80.
20. Gariod L, Binzoni T, Feretti G. Standardization of 31 phosphorus-nuclear magnetic resonance spectroscopy determinations of high-energy phosphates in humans. Eur J Appl Physiol. 1994;68:107-10.
21. Casey A, Greenhaff PL. Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance? Am J Clin Nutr. 2000;72:607-17.
22. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. Mol Cell Biochem. 2003;244:89-94.
23. Paddon-Jones D, Børsheim E, Wolfe RR. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. Am Soc Nutr Sci. 2004;134(10):2888S-2894S.
24. Mesa JL, Ruiz JR, Gonzalez-Gross MM et al. Oral creatine supplementation and skeletal muscle metabolism in physical exercise. Sports Med. 2002;32:903-44.
25. Casey AD, Constantin-Teodosiu S, Howell E et al. Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. Am J Physiol. 1996;271:E31-E37.
26. Balson PD, Harridge K, Soderlund B et al. Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance. Acta Physiol Scand. 1993;149:521-3.
27. McConell GK, Shinenwell J, Stephens T et al. Creatine supplementation reduces muscle inosine

- monophosphate during endurance exercise in humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37:2054-61.
28. Vandenberghe K, Goris M, Van Hecke P et al. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J Appl Physiol.* 1997;83:2055-63.
29. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:73-82.
30. Olsen S, Aagaard P, Kadi F et al. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *J Physiol.* 2006;525-34.
31. Gerber IAP, Gwynn I, Alini M et al. Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. *Eur Cell Mater.* 2005;10:8-22.
32. Andres RH, Ducray AD, Huber AW et al. Effects of creatine treatment on survival and differentiation of GABA-ergic neurons in cultured striatal tissue. *J Neurochem.* 2005;95:33-45.
33. Ingwall JS, Morales MF, Stockdale FE. Creatine and the control of myosin synthesis in differentiating skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci.* 1972;69:2250-3.
34. Deldicque L, Theisen D, Bertrand L et al. Creatine enhances differentiation of myogenic C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> cells by activating both p38 and Akt/PKB pathways. *Am J Physiol.* 2007;193:C1263-C1271.
35. Op'teijnde B, Hespel P. Short-term creatine supplementation does not alter the hormonal response to resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:449-53.
36. Aoki MS. Suplementação de creatina e treinamento de força: efeito do tempo de recuperação entre as séries. *Rev Bras Ciên Mov.* 2004;12:39-44.
37. Pluim BM, Ferrauti A, Broekhof F et al. The effects of creatine supplementation on selected factors of tennis specific training. *Br J Sports Med.* 2006;40:507-11.
38. Op'teijnde B, Vergauwen L, Hespel P. Creatine loading does not impact on stroke performance in tennis. *Int J Sports Med.* 2001;22:76-80.
39. Steenge GR, Simpson EJ, Greenhaff PL. Protein and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *J Appl Physiol.* 2000;89:1165-71.
40. Green AL, Hultman E, MacDonald IA et al. Carbohydrate feeding augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol.* 1996;271:E821-6.
41. Odoom JE, Kemp GJ, Radda GK. The regulation of total creatine content in myoblast cell line. *Mol Cell Biochem.* 1996;158:179-88.
42. Hultman E, Söderland K, Timmons JA. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol.* 1996;81:232-7.
43. Clark JF. Creatine: a review of its nutritional applications in sports. *Nutrition.* 1998;14:322-4.
44. Ekblom B. Effects of creatine supplementation on performance. *Am J Sports Med.* 1996;24:38-9.
45. Lemon PWR. Dietary creatine supplementation and exercise performance: why inconsistent results? *Can J Appl Physiol.* 2002;27:663-80.
46. Jager R, Harris R, Purpura M et al. Comparison of new forms of creatine in raising plasma creatine levels. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007;4:17.
47. Mazzini L, Balzarini R, Colombo R et al. Effects of creatine supplementation on exercise performance and muscular strength in amyotrophic lateral sclerosis: preliminary results. *J Neurol Sci.* 2001;191:139-44.
48. Sipila I, Rapola J, Simell O. Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *New Engl J Med.* 1981;304:867-70.
49. O'Gorman E, Beutner G, Wallimann T et al. Differential effects of creatine depletion on the regulation of enzyme activities and creatine-stimulated mitochondrial respiration in skeletal muscle, heart and brain. *Biochem Biophys Acta.* 1996;1276:161-70.
50. Xu CJ, Klunk WE, Kanfer JN et al. Phosphocreatine-dependent glutamate uptake by synaptic vesicles. *A*

- comparison with ATP-dependent glutamate uptake. *J Biol Chem.* 1996;271:13435-4440.
51. Lawler JM, Barnes WS, Wu G et al. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Comm.* 2002;290:47-52.
  52. Rae C, Digney AL, McEwan SR et al. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Soc Lond Biol Sci.* 2003;270:2147-50.
  53. Roitman S, Green T, Osher Y et al. Creatine monohydrate in resistant depression: a preliminary study. *Bipolar Disorders.* 2007;9:754-8.
  54. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res.* 2002;42:279-85.
  55. Ferrante RJ, Andreassen OA, Jenkins BG et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci.* 2000;20:4389-97.
  56. Andreassen OA, Jenkins BG, Dedeoglu A et al. Increase in cortical glutamate concentrations in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice are attenuated by creatine supplementation. *J Neurochem.* 2001;77:383-90.
  57. Laakso MP, Hiltunen Y, Könönen M et al. Decreased brain creatine levels in elderly apolipoprotein E epsilon4 carriers. *J Neural Transm.* 2003;110:267-75.
  58. Matthews RT, Ferrante RJ, Klivenyi P et al. Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity. *Exp Neurol.* 1999;157:142-9.
  59. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:899-905.
  60. Kato T, Takahashi S, Shioiri T et al. Brain phosphorous metabolism in depressive disorders detected by phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord.* 1992;26:223-30.
  61. Matthews RT, Yang L, Jenkins BG et al. Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. *J Neurosci.* 1998;18:156-63.
  62. Beal MF, Ferrante RJ. Experimental therapeutics in transgenic mouse models of Huntington's diseases. *Nat Rev.* 2004;5:373-84.
  63. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR et al. Energy metabolism defects in Huntington's disease and possible therapy with coenzyme Q10. *Ann Neurol.* 1997;41:160-5.
  64. Ryu H, Rosas HD, Hersch SM et al. The therapeutic role of creatine in Huntington's disease. *Pharm Therapeut.* 2005;108:193-207.
  65. Dedeoglu A, Kubilus JK, Yang L et al. Creatine therapy provides neuroprotection after onset of clinical symptoms in Huntington's disease transgenic mice. *J Neurochem.* 2003;85:1359-67.
  66. Kiebertz K. Placebo-controlled trial of creatine in Huntington's disease. *Neurol Abstr.* 2001;56:386.
  67. Juhn MS, Tarnopolsky M. Oral creatine supplementation and athletic performance: a critical review. *Clin J Sport Med.* 1998;8:286-97.
  68. Mihie S, MacDonald JR, McKenzie S et al. Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:291-6.
  69. Poortmans JR, Aurquier H, Renault V et al. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Eur J App Physiol Occup Physiol.* 1997;76:566-7.
  70. Neves M, Gualano B, Roschel H. Effect of creatine supplementation on measured glomerular filtration rate in postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36:419-22.
  71. Gualano B, Ugrinowitsch C, Novaes RB et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J App Physiol.* 2008;103:33-9.
  72. Mazzini L, Balzarini R, Colombo R et al. Effects of creatine supplementation on exercise performance and

- muscular strength in amyotrophic lateral sclerosis: preliminary results. *J Neurol Sci.* 2001;191:139-44.
73. Mertschenk B, Gloxhuber C, Wallimann T. Health assessment of creatine as a dietary supplement. *Deutsch Lebensm Rundsch.* 2001;97:250-7.
74. Schoder H, Terrados N, Tramullas A. Risk assessment of the potential side effects of long-term creatine supplementation in team Sport athletes. *Eur J Nutr.* 2005;44:255-61.



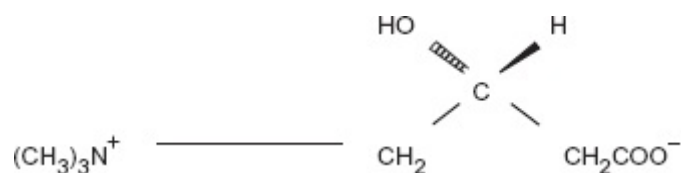
## Carnitina

Christianne Coelho Ravagnani e Eliana Santini



### ► Estrutura e função

Apesar de ter sido descoberta em 1905 por Gulewitsch e Krimberg como componente natural da carne, somente cerca de 20 anos mais tarde a estrutura química (Figura 24.1) da carnitina foi conhecida. Na década de 1940, Gottfried Fraenkel demonstrou que a carnitina era essencial para o crescimento de larvas *Tenebrio molitor*, o que justificou sua inclusão como vitamina B<sub>t</sub>. Por volta de 1955, a carnitina foi relacionada à oxidação de ácidos graxos e, na década seguinte (1967), descobriu-se que sua forma natural estava sob a configuração L<sup>1-3</sup>.



**Figura 24.1** Estrutura química da carnitina. Cerretelli e Marconi<sup>1</sup>.

A partir da década de 1980, o uso de suplementos de L-carnitina passou a ser recomendado para o tratamento de deficiências primárias (genéticas) de carnitina e por profissionais envolvidos com as áreas de medicina desportiva, cardiologia e nefrologia. Desde então, diversos estudos vêm

sendo conduzidos na tentativa de esclarecer o metabolismo da carnitina e analisar o potencial ergogênico e terapêutico dessa substância.

A carnitina tem importante ação no transporte dos ácidos graxos de cadeia longa do citosol para a mitocôndria, na qual ocorre a  $\beta$ -oxidação. Além disso, está envolvida na transferência de produtos da  $\beta$ -oxidação peroxissomal à mitocôndria para oxidação em  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . Outras funções da carnitina incluem a regulação da razão acil-coenzima A (CoA)/CoA, o estoque de energia como acetilcarnitina, a modulação dos efeitos tóxicos dos grupos acil não metabolizados e a excreção destes como ésteres de carnitina<sup>4</sup>.

## ■ Transporte de ácidos graxos de cadeia longa, regulação e citoproteção: papel da carnitina

Em função da característica hidrofóbica, os ácidos graxos podem passar pela membrana plasmática das células musculares por difusão passiva. No entanto, a captação de ácidos graxos pelos músculos também é mediada por proteínas ligadoras de ácidos graxos (FABP, *fatty acid binding proteins*), que podem ser especialmente importantes durante o exercício físico. Depois desse transporte e antes de sofrerem oxidação no interior das mitocôndrias, os ácidos graxos de cadeia longa são ativados pelos seus ésteres CoA dentro do citoplasma pela acil-CoA sintetase<sup>2</sup> (ocorre a ligação do ácido graxo de cadeia longa à coenzima A, formando acil-CoA) (Figura 24.2).

Por serem impermeáveis à membrana mitocondrial, as moléculas de acil-CoA são esterificadas em acilcarnitinas pela ação da carnitina palmitoiltransferase I (CPT-I), presente na membrana externa da mitocôndria. As acilcarnitinas citosólicas serão então transportadas à matriz mitocondrial em uma troca simultânea 1:1 com a carnitina livre intramitocondrial pela ação da carnitina/acilcarnitina translocase (CACT) (proteína integral da membrana mitocondrial interna). Pesquisas recentes com mitocôndrias isoladas de músculo esquelético sugerem que a ácido graxo translocase (FAT/CD36), localizada na membrana mitocondrial externa, transloca a acilcarnitina da CPT-I para a CACT<sup>3</sup>.

Uma vez na matriz mitocondrial, as acilcarnitinas são reconvertidas em acil-CoA e carnitina livre pela atividade da carnitina palmitoiltransferase II (CPT-II), presente na face interna da membrana mitocondrial interna<sup>3</sup>.

Na mitocôndria, as acil-CoA sofrem  $\beta$ -oxidação e formam acetil-CoA para entrar no ciclo de Krebs e formar energia (trifosfato de adenosina [ATP, *adenosine triphosphate*]), enquanto a carnitina será reciclada no citoplasma. Além da função doadora de grupos acil para a mitocôndria, a carnitina serve como receptora e removedora de grupos acil de cadeia curta provenientes das acil-CoA e, com isto, os níveis de CoA livre mitocondrial aumentam<sup>5</sup>.

O aumento da quantidade de CoA livre mitocondrial é importante para a atividade de algumas enzimas reguladoras do metabolismo energético, como a piruvato desidrogenase.

Pelo papel destacado na oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, tanto a quantidade de carnitina livre como a atividade de CPT-I nos músculos são consideradas fatores limitantes para a oxidação de lipídios e produção energética<sup>6,7</sup>.

Outra função da carnitina seria a proteção das células contra o acúmulo tóxico de compostos acil, por sequestrá-los para posterior transporte ao fígado, para catabolismo, ou aos rins, para excreção urinária. O rápido *clearance* renal de carnitina acilada e o efeito inibitório do acúmulo

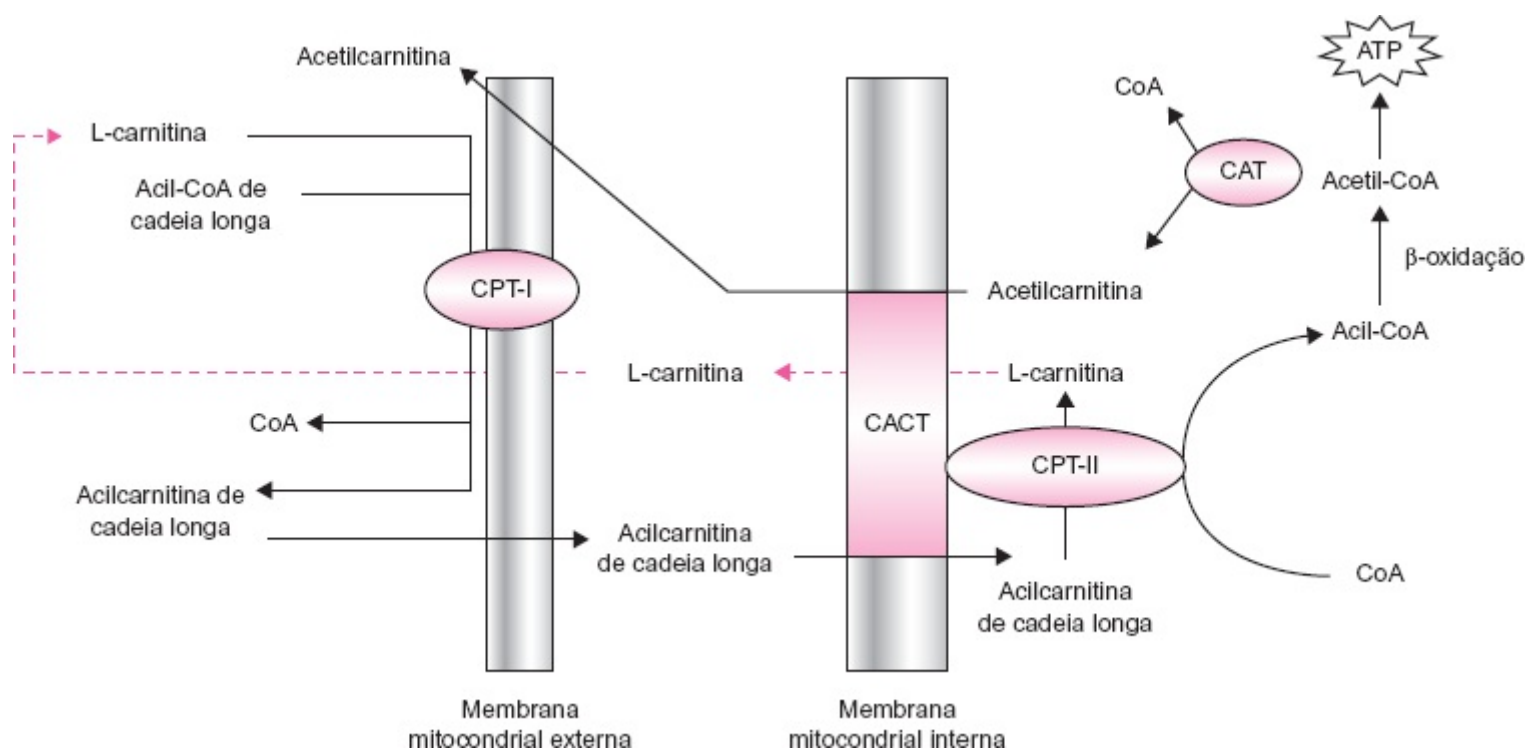


de acil-CoA sobre várias funções enzimáticas propõem um papel citoprotetor contra a acidose metabólica<sup>4</sup>.

## ► Metabolismo e biodisponibilidade

A carnitina (3-hidroxi-4-N-trimetilamino-butarato) é uma amina quaternária, sintetizada no organismo a partir de dois aminoácidos essenciais (lisina e metionina), com ação no metabolismo energético<sup>4</sup>, sendo considerada por alguns autores como aminoácido<sup>8</sup>.

A trimetil-lisina procedente da digestão intestinal de proteínas e/ou da metilação da lisina livre do organismo (pela participação da metionina) é hidroxilada no interior da mitocôndria a  $\beta$ -hidroxi-N-trimetil-lisina em uma reação dependente de  $\alpha$ -cetoglutarato, oxigênio, ferro e ácido ascórbico. Após sua clivagem em  $\gamma$ -butirobetaina aldeído e glicina e oxidação da primeira em  $\gamma$ -butirobetaina, pela atividade do dinucleótido de nicotinamida e adenina ( $\text{NAD}^+$ , *nicotinamide adenine dinucleotide*), finalmente ocorre sua transformação em carnitina<sup>2</sup> (Figura 24.3). Assim, a síntese da carnitina depende da presença do ferro, do ácido ascórbico, da niacina e da vitamina  $\text{B}_6$ <sup>1,4</sup>.



**Figura 24.2** Mecanismo de transporte de ácidos graxos de cadeia longa para a mitocôndria e remoção dos grupos acil para a regulação da razão acil-coenzima A (CoA)/CoA intramitocondrial. ATP = trifosfato de adenosina; CACT = carnitina/acilcarnitina translocase; CAT = carnitina acetiltransferase; CPT-I = carnitina palmitoiltransferase I; CPT-II = carnitina palmitoiltransferase II. Adaptada de Evans e Fornasini<sup>5</sup>.

Embora a  $\gamma$ -butirobetaina possa ser sintetizada em diversos tecidos, incluindo fígado, rins, adipócitos, coração e músculo esquelético, somente o fígado, os rins e, em menor quantidade, o cérebro podem converter a  $\gamma$ -butirobetaina em L-carnitina<sup>4,9,10</sup>.

Após sua formação, a L-carnitina atua nas reações de transferência dos ácidos graxos livres (AGL) do citosol para a mitocôndria, facilitando a oxidação dos AGL de cadeia longa (mais que 12 átomos de carbono na cadeia)<sup>11,12</sup> e a consequente geração de ATP. Dessa maneira, os tecidos

que fazem oxidação de ácidos graxos, particularmente, os músculos cardíacos e esqueléticos, são altamente dependentes do transporte da carnitina dos locais de produção.

Na corrente sanguínea, a carnitina é transportada na forma livre ou esterificada. No entanto, o alto gradiente de concentração da carnitina entre músculo e plasma (100:1) não favorece o transporte desta para o interior do músculo, o qual é mantido por um sistema de transportadores<sup>5</sup>.

Em humanos, os principais locais de produção de carnitina são o fígado e os rins. Estima-se que a biossíntese diária de carnitina em indivíduos adultos seja de cerca de 1,2  $\mu\text{mol/kg/dia}$  ou 80  $\mu\text{mol/dia}$ ). Do *pool* total de carnitina armazenado no organismo (aproximadamente 20 g ou 120 mmol), as maiores concentrações encontram-se nos músculos esquelético e cardíaco (cerca de 98%), no fígado e nos rins (cerca de 1,6%) e no fluido extracelular (cerca de 0,4%)<sup>1,2,4,13</sup>.

Esse *pool* endógeno de carnitina é resultado de vários processos metabólicos, como ingestão e absorção, biossíntese, transporte dentro e fora dos tecidos e excreção ou reabsorção tubular<sup>5</sup>.

A absorção da carnitina após administração oral ocorre principalmente no intestino delgado, parcialmente via transporte mediado por carreadores e parcialmente por difusão passiva, e o tempo necessário para atingir as concentrações máximas no plasma após a absorção varia entre 3 e 6 h<sup>5</sup>.

A carnitina apresenta baixa biodisponibilidade, ou seja, de aproximadamente 16 a 5% após doses orais de 2 g a 6 g, respectivamente. Ao contrário, a biodisponibilidade da L-carnitina dietética pode ser superior a 75%, demonstrando que os suplementos e os fármacos são absorvidos em menores quantidades quando em comparação aos alimentos presentes na dieta normal. A fração não absorvida da carnitina pode ser convertida, pelas enterobactérias, em trimetilamina e  $\gamma$ -butirotetaina, as quais serão removidas do organismo pelas fezes<sup>5,14</sup>.

Dentro do organismo, parecem existir três compartimentos distintos para L-carnitina: fluido extracelular, tecidos de equilíbrio rápido (representados pelo fígado e pelos rins) e de equilíbrio lento (representados pelos músculos cardíaco e esquelético). O tempo de *turnover* (de residência) nesses compartimentos é de aproximadamente 1 h, 12 h e 191 h, respectivamente; o *turnover* corporal total corresponde a 66 dias, aproximadamente<sup>5</sup>.

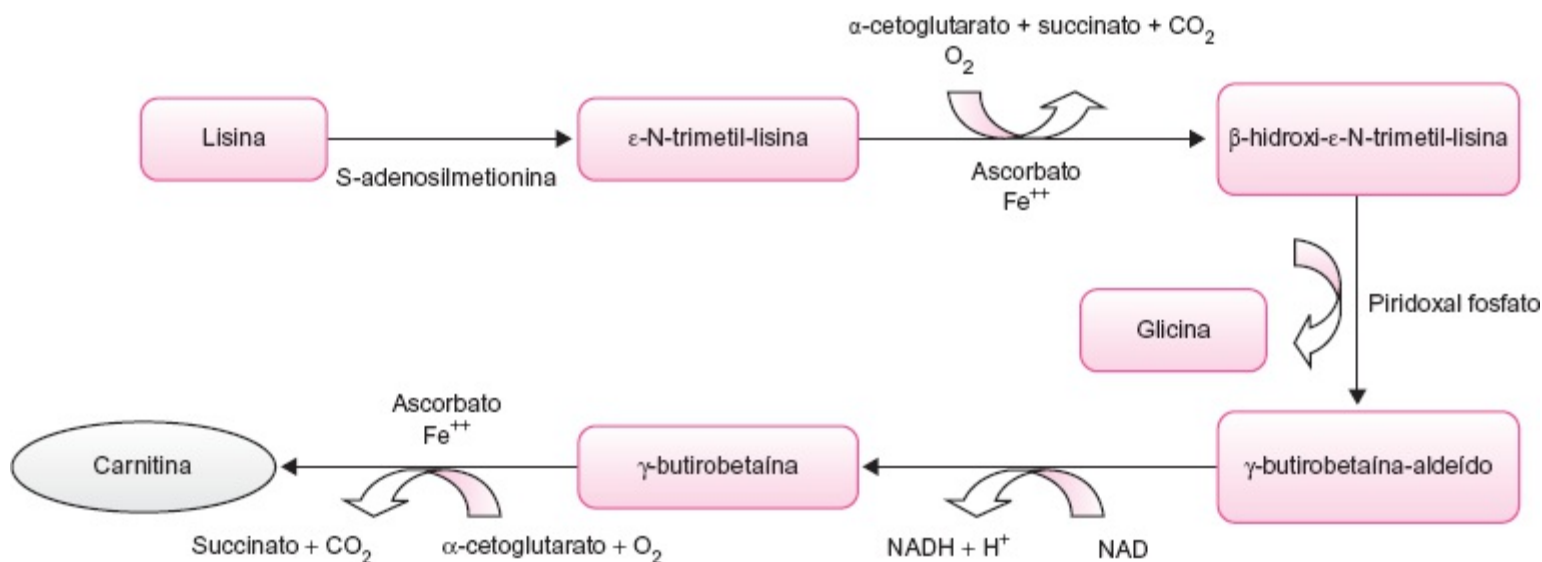
A carnitina presente nos tecidos e fluidos humanos é resultado da soma da carnitina livre e da carnitina esterificada (ligada a um ácido graxo de cadeia longa, média ou curta, como acilcarnitina)<sup>2,5</sup>.

A excreção quase que total da carnitina, na forma de L-carnitina, acetil-L-carnitina e ésteres de cadeia longa, ocorre na urina (98 a 99%), com menores perdas pelas fezes (1 a 2%). Vale ressaltar que apenas 0,3 a 2% das reservas corporais de carnitina são excretados, em indivíduos saudáveis consumindo dieta normal<sup>15</sup>.

Parece existir um limiar de concentração para reabsorção tubular de aproximadamente 40 a 60  $\mu\text{mol/l}$ , semelhante às concentrações plasmáticas de carnitina. No entanto, aumentos no *clearance* renal após administração oral ou intravenosa de carnitina ocorrem em indivíduos saudáveis<sup>5</sup>.

## ■ L-carnitina e exercício físico

Na busca incessante pela descoberta de meios legais para a melhoria do desempenho físico, pesquisadores têm testado estratégias nutricionais que teoricamente podem afetar o processo de oxidação das gorduras, reduzindo desta maneira a utilização do glicogênio e protelando o estado de fadiga.



**Figura 24.3** Biossíntese da carnitina. NAD = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina; NADH = dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido. Adaptada de Heinonen<sup>2</sup>.

Pelo seu papel na oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, disponibilizando mais ATP para o trabalho mecânico, a suplementação com L-carnitina em indivíduos saudáveis e praticantes de exercícios físicos poderia ter influência em diferentes parâmetros fisiológicos (Quadro 24.1).

## QUADRO 24.1

### Possíveis mecanismos de desempenho físico em indivíduos saudáveis influenciados pela suplementação de L-carnitina.

- Aumento da oxidação de ácidos graxos (maior oferta de ATP)
- Controle dos estoques corporais de gordura
- Redução da depleção de glicogênio (aumento da resistência à fadiga)
- Reposição dos níveis de carnitina muscular
- Ativação da piruvato desidrogenase (redução dos níveis de lactato)
- Reposição da carnitina perdida com o exercício
- Redução da dor muscular tardia
- Melhora do sistema antioxidante
- Anabolismo muscular

ATP = trifosfato de adenosina.

## Metabolismo aeróbico

Enquanto os mecanismos de produção energética anaeróbicos utilizam os fosfagênios e a glicose como substratos energéticos, no metabolismo aeróbico a formação de ATP na presença de oxigênio depende da oferta de carboidratos, de lipídios e, em menor quantidade, de proteínas. A molécula de acetil-CoA é um metabólito comum ao catabolismo desses três nutrientes e os percursos aeróbicos finais através do ciclo do ácido tricarboxílico e da fosforilação oxidativa são comuns para ambos<sup>16</sup>.

No metabolismo aeróbico, o *turnover* energético pelo sistema muscular é feito pelo fluxo metabólico máximo no ciclo do ácido tricarboxílico. Para que o funcionamento do ciclo do ácido tricarboxílico seja ótimo, depende-se de alguns fatores: concentração de substratos; concentração e atividade enzimática; e disponibilidade de oxigênio que depende da função cardíaca e do fluxo sanguíneo local<sup>16</sup>.

O fluxo de substratos (a maior parte convertida em unidades acetil-CoA), na maioria dos casos, excede o potencial do ciclo do ácido tricarboxílico. No entanto, a eficiência desse mecanismo depende também do aporte de alguns mediadores, como o oxaloacetato, que em quantidades reduzidas poderia causar prejuízos ao bom funcionamento do ciclo<sup>17</sup>.

A atividade enzimática é outro fator importante para o bom funcionamento do metabolismo aeróbico. Alguns estudos<sup>18</sup> demonstram aumentos na atividade de enzimas musculares de atletas, como piruvato desidrogenase e carnitina palmitoiltransferase, bem como enzimas da cadeia transportadora de elétrons, com a suplementação com L-carnitina. No entanto, o estudo realizado com treinamento físico e suplementação com L-carnitina<sup>19</sup> não suporta a hipótese de que a carnitina por si só eleve a atividade enzimática, e o treinamento seria o principal responsável por tais aumentos.

Com relação aos mecanismos bioquímicos relacionados ao aumento do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx)<sup>2</sup>, afirma-se que a suplementação de carnitina poderia elevar os seus níveis musculares e, conseqüentemente, a liberação de CoA livre e reduzir a razão acetil-CoA/CoA livre nas mitocôndrias. A menor relação acetil-CoA/CoA estimula a atividade da piruvato desidrogenase, aumentando desta forma o fluxo de substratos através do ciclo de Krebs e, como consequência, o  $VO_2$  máx<sup>20</sup>.

No entanto, como pode ser observado no Quadro 24.2, a maioria dos estudos não mostra efeitos positivos da suplementação de L-carnitina sobre o consumo máximo de oxigênio de indivíduos treinados. Isso também ocorre para o consumo de  $O_2$  em repouso ou exercícios submáximos.

Modificações no equivalente ventilatório e na frequência cardíaca e do  $VO_2$ , em taxas fixas de trabalho, também não são observadas com a suplementação de L-carnitina<sup>19</sup>.

QUADRO 24.2		Efeito da suplementação com L-carnitina sobre o consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ máx) em indivíduos saudáveis.				
Autor	Sujeitos	Idade (anos)	Treinamento	Dose (g/dia, VO)	Duração	Efeito sobre o $VO_2$ máx
Gorostiaga <i>et al.</i> <sup>21</sup>	1 F 9 M	23 a 40	Treinados	2	28 dias	Não encontrado
Greig <i>et al.</i> <sup>22</sup>	6 F	26 a 31	Destreinados	2	14 dias	Não

	3 M					
Greig <i>et al.</i> <sup>22</sup>	6 F 4 M	24 a 37	Destreinados	2	28 dias	Não encontrado
Marconi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	6 M	16 a 45	Treinados	4	14 dias	Aumento
Vecchiet <i>et al.</i> <sup>24</sup>	10 M	22 a 30	Treinados	2	1 h antes do teste	Aumento
Wyss <i>et al.</i> <sup>25</sup>	7 M	22	Destreinados	2	7 dias	Não encontrado
Galloway <i>et al.</i> <sup>26</sup>	14 M	25	Treinados	2	6 semanas	Aumento
Coelho <sup>27</sup>	9 M 12 F	40 a 58	Treinados	1,8	4 semanas	Não encontrado

F = feminino; M = masculino; VO = via oral.

O Quadro 24.2 mostra os efeitos de diferentes protocolos de suplementação com L-carnitina sobre o consumo máximo de oxigênio em indivíduos saudáveis.

### Metabolismo anaeróbico

Os mecanismos de produção energética, denominados anaeróbicos, utilizam ATP, fosfocreatina (PCr) e glicose-6-fosfato (G-6-P) como substratos energéticos, em dois sistemas denominados fosfagênio ou anaeróbico alático (ATP e PCr) e sistema glicolítico ou anaeróbico láctico (glicose/glicogênio)<sup>16</sup>.

Durante exercícios intensos e de curta duração, os fosfatos de alta energia (ATP e PCr) e a degradação do glicogênio muscular a lactato são os substratos mais importantes para o fornecimento de energia. Enquanto o sistema fosfagênio pode manter apenas poucos segundos de atividade intensa (aproximadamente 10 a 15 s), o glicolítico apresenta maior capacidade total de produção energética em forma de ATP, o que permite suportar maior período de tempo (aproximadamente 20 s a 5 min) antes que ocorra a fadiga<sup>28</sup>.

Não somente em exercícios de alta intensidade, mas também na transição do estado de repouso para o *steady-state*, no qual há “déficit de oxigênio”, os substratos “anaeróbicos” exercem papel importante. A magnitude desse déficit é dependente da intensidade do esforço e os motivos que o causam são o retardo na circulação sanguínea e a oferta de oxigênio para os músculos exercitados<sup>28</sup>. Atualmente, sabe-se que um retardo no metabolismo mitocondrial também ocorre<sup>29</sup>.

Desse modo, o suprimento de substratos para as mitocôndrias poderia modular a respiração mitocondrial. A ativação do complexo piruvato desidrogenase resulta em aumento da disponibilidade de grupos acetil-CoA e atenuação da quebra da PCr e acúmulo de lactato<sup>28</sup>.

Em exercícios máximos (que excedem a capacidade máxima do ciclo do ácido tricarboxílico),

o metabolismo é estimulado a gerar piruvato (acetil-CoA e lactato serão formados). Além disso, acil-CoA e, particularmente, acetil-CoA originados da lipólise tendem a acumularem-se no citosol e dentro da mitocôndria, aumentando a razão acetil-CoA/CoA e inibindo a oxidação da glicose, a qual pode não operar na demanda metabólica necessária<sup>1,30</sup>.

A suplementação de carnitina pode ter efeito atenuante sobre o metabolismo anaeróbico láctico por estimular o complexo piruvato desidrogenase e reduzir a razão acetil CoA/CoA (age como um tampão de grupos acetil), aumentando a oxidação da glicose e menor produção de ácido láctico<sup>31</sup> favorecendo o bom funcionamento da célula no limiar anaeróbico ou acima deste<sup>20</sup>.

No entanto, a maioria dos estudos não mostra efeitos positivos da suplementação de L-carnitina sobre a redução da concentração de lactato em atividades anaeróbicas.

O Quadro 24.3 mostra o efeito da suplementação de lactato e o desempenho de indivíduos saudáveis.

**Oxidação de gorduras e controle ponderal**

Devido ao seu papel na oxidação de ácidos graxos, a carnitina é considerada um “queimador de gordura”, conhecido comercialmente como “*fat burner*” Seu uso em produtos alimentícios como um suplemento nutricional útil no tratamento da obesidade, em esportes nos quais a perda de gordura é importante (lutas, culturismo etc.), bem como para fins estéticos por frequentadores de academias de ginástica, tem sido bastante difundido.

Como já mencionado, a redução dos depósitos de gordura corporal ocorre em função da maior lipólise nos locais de reserva, como o tecido adiposo, e do consequente aumento dos ácidos graxos livres na corrente sanguínea para posterior utilização pelo músculo.

Além dos AGL, o quociente respiratório (QR), expresso pela razão entre produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) e consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>), é um indicador de oxidação, incluindo a de gordura, que pode ser modificado em algumas situações, como no exercício e na manipulação da dieta.

A hipótese proposta é de que a administração de carnitina poderia ter efeito, tanto no repouso quanto no exercício<sup>34</sup>, sobre a utilização dos ácidos graxos livres pelo músculo, mudando desta maneira a oxidação de substratos de carboidratos para lipídios (reduzindo o valor de QR) e aumentando o gasto energético de repouso<sup>1</sup>.

No entanto, em dois estudos realizados pela nossa equipe<sup>27,34</sup> com o objetivo de verificar o efeito adicional da suplementação de L-carnitina (1,8 g/dia) ao exercício físico aeróbico sobre a composição corporal, o gasto energético, a oxidação de substratos e o desempenho aeróbico de adultos (≥ 40 anos de idade), não foram observadas diferenças significativas em nenhuma das variáveis antropométricas (peso, percentual de gordura e circunferência da cintura), metabólicas e bioquímicas (QR, gasto energético de repouso e ácidos graxos livres) entre os momentos pré e pós-suplementação.

QUADRO 24.3		Efeito da suplementação com L-carnitina sobre a produção de lactato e o desempenho de indivíduos saudáveis.				
						Efeito sobre



Autor	Sujeitos	Idade (anos)	Treinamento	Dose (g/dia, VO)	Duração	os níveis de lactato e a performance
Greig <i>et al.</i> <sup>22</sup>	6 F 3 M	26 a 31	Destreinados	2	14 dias	Não alterou
Greig <i>et al.</i> <sup>22</sup>	6 F 4 M	24 a 37	Destreinados	2	28 dias	Não alterou
Marconi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	6 M	16 a 30	Treinados	4	14 dias	Não alterou
Oyono-Enguelle <i>et al.</i> <sup>31</sup>	10 M	Jovens	Destreinados	2	28 dias	Não alterou
Ransone e Lefavi <sup>30</sup>	26	20,9	Treinados	2	21 dias	Não alterou
Siliprandi <i>et al.</i> <sup>33</sup>	10 M	20 a 30	Treinados	2	1 h antes do teste	Redução pós-exercício
Vecchiet <i>et al.</i> <sup>24</sup>	10 M	22 a 30	Treinados	2	1 h antes do teste	Redução

F = feminino; M = masculino; VO = via oral.

Assim como ocorreu no nosso estudo, Villani *et al.*<sup>35</sup> observaram que em mulheres na pré-menopausa (19 a 48 anos de idade) com excesso de gordura corporal (média de 35,2%), a suplementação de L-carnitina (4 g/dia), acompanhada de exercícios físicos de moderada intensidade, durante 8 semanas, não alterou significativamente o peso corporal, o percentual de gordura e a massa corporal magra das participantes do estudo.

Outro estudo<sup>36</sup>, porém, com indivíduos jovens (N = 20; 24 a 30 anos de idade) submetidos a exercícios aeróbicos moderados (40 a 60% do VO<sub>2</sub> máx; 3 vezes/semana e 50 min/sessão) e ingestão de carnitina (3 g/dia durante 4 semanas), mostrou alterações significativas na composição corporal dos grupos carnitina + exercício (28 ± 4%) e exercício somente (25 ± 5%), mas não nos grupos com ingestão de carnitina somente e controle. A semelhança dos resultados entre os grupos exercitados mostra que a carnitina não exerceu efeitos adicionais ao exercício físico sobre as variáveis antropométricas.

Um estudo recente<sup>37</sup> mostrou que os efeitos da suplementação de L-carnitina sobre a oxidação de lipídios possivelmente estejam relacionados com a duração da suplementação. As concentrações de carnitina no músculo não sofreram alterações aos 3 meses, porém, aumentaram 21% após os 6 meses da suplementação. Esse aumento provocou a redução no uso de carboidratos em exercícios de baixa intensidade (50% do VO<sub>2</sub> máx), causada pela diminuição da atividade do

complexo piruvato desidrogenase. O fator limitante do estudo foi a falta de medidas de oxidação lipídica, deixando em aberto o verdadeiro potencial da L-carnitina na oxidação de gorduras e no controle de peso.

Esses e outros estudos mostram que a carnitina é um suplemento que necessita de mais investigações sobre seu efeito na oxidação de gorduras e no controle ponderal.

### **Fadiga**

Como visto anteriormente, a carnitina é importante para a oxidação de ácidos graxos pelas mitocôndrias e, por este motivo, especula-se a possibilidade de que o aumento no conteúdo intracelular de carnitina poderia elevar a taxa de oxidação das gorduras. A redução na concentração de carnitina livre devido à maior formação de acetilcarnitina, em função do exercício intenso, por sua vez levaria a uma menor utilização de ácidos graxos<sup>38</sup>.

Com isso, a administração de carnitina exógena poderia reduzir a utilização de glicose em detrimento das gorduras e protelar o estado de fadiga, uma vez que o glicogênio é fundamental tanto para exercícios anaeróbicos quanto para exercícios aeróbicos e seria poupado no processo de produção de energia<sup>39</sup>.

Villani *et al.*<sup>35</sup>, estudando os efeitos da administração de L-carnitina (2 g), 2 h antes e depois de uma corrida de 42,8 km, em sete maratonistas ( $\text{VO}_2 \text{ máx} = 62 \text{ mL/kg/min}$ ), não verificaram diferenças significativas para o tempo de corrida e o coeficiente respiratório, indicando que não houve aumento de desempenho, nem mudança na utilização do substrato pela carnitina.

Em nosso estudo (citado anteriormente), a suplementação de L-carnitina não modificou a utilização do substrato energético (avaliada pelo QR e pelos ácidos graxos livres circulantes) durante esforço contínuo (30 min) moderado em esteira rolante<sup>27</sup>.

### **Proteção, recuperação e anabolismo**

Em função do seu papel no transporte de ácidos graxos, diversas pesquisas envolvendo suplementação de L-carnitina foram conduzidas na área desportiva, porém, poucos efeitos sobre o desempenho físico e nas variáveis antropométricas foram observados.

As pesquisas mais recentes, no entanto, indicam que a suplementação de carnitina pode minimizar os efeitos deletérios da hipoxia e reduzir o estresse oxidativo causados pelos exercícios exaustivos, auxiliando no período de recuperação<sup>40,41</sup>, além de atuar como estimulador do anabolismo proteico nestas atividades<sup>6</sup>.

Em estudo *crossover* com seis homens jovens (22 e 23 anos de idade), submetidos a exercícios excêntricos, Giamberardino *et al.*<sup>40</sup> mostraram que a suplementação de L-carnitina (3 g/dia durante 3 semanas) melhorou os sintomas de dor muscular e atenuou a liberação de creatinocinase no plasma após 24 h.

O esforço intenso propicia danos à estrutura celular com grande liberação de enzimas proteolíticas. A ruptura de proteínas estruturais da fibra muscular e do tecido conectivo gera aumento do influxo de cálcio intersticial para dentro da fibra e da mitocôndria muscular, com consequente inibição da respiração celular<sup>40,41</sup>.

A hipoxia seria um fator contribuinte da dor muscular tardia, pois tornaria a célula mais suscetível ao estresse mecânico. Uma das hipóteses é a de que a carnitina reduziria a dor muscular tardia, frequentemente observada em atletas, por aumentar a vasodilatação e a liberação de oxigênio para o tecido muscular durante e após o exercício e por sequestrar intermediários tóxicos acumulados no processo de anaerobiose<sup>40,41</sup>.

Além disso, o processo de isquemia e reperfusão, causado pelo exercício, resulta em liberação de carnitina e estresse oxidativo, sendo que a administração exógena diminuiria a deficiência de carnitina nessas células, atenuando desta maneira a formação de radicais livres e os prejuízos à integridade celular.

Volek *et al.*<sup>41</sup>, com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de L-carnitina (2 g/dia durante 3 semanas) sobre a formação de radicais livres e a magnitude da ruptura celular no agachamento, em 10 homens treinados ( $23,7 \pm 2,3$  anos de idade), observaram que no período de suplementação houve redução significativa dos indicadores do catabolismo das purinas (hipoxantina, xantina oxidase, ácido úrico), das proteínas citosólicas (mioglobina e creatinocinase [CK]), da ruptura celular e dos níveis de malondialdeído (produto da peroxidação lipídica que indica estresse oxidativo), quando em comparação ao controle.

Na tentativa de avaliar os efeitos da administração de L-carnitina sobre o sistema antioxidante mitocondrial e o estresse oxidativo em ratos jovens e idosos, Kumaran *et al.*<sup>42</sup> observaram que após 14 e 21 dias de suplementação houve redução significativa da peroxidação lipídica induzida por radicais livres e melhora do estado antioxidante, particularmente dos ratos idosos que apresentavam menores níveis de antioxidantes enzimáticos (glutathione peroxidase, superóxido dismutase [SOD] e catalase) e não enzimáticos (tocoferol e ácido ascórbico).

Em relação à possível função anabólica da L-carnitina, Kraemer e Spiering<sup>43</sup> investigaram os efeitos da suplementação da substância (2 g/dia durante 3 semanas) nas respostas hormonais e nos receptores androgênicos (importantes para o anabolismo muscular) de homens submetidos a treinamento resistido. Os resultados mostraram que a carnitina aumentou o conteúdo de receptores androgênicos no músculo esquelético.

Os autores supõem que a carnitina não tenha efeitos diretos sobre a secreção da testosterona, mas, por reduzir os danos musculares induzidos pelo treinamento de força (mecanismos já descritos neste tópico) e por aumentar a disponibilidade dos receptores androgênicos, possibilitaria a maior captação da testosterona na célula muscular e, conseqüentemente, estimularia o anabolismo muscular.

Os resultados desses estudos são ainda muito recentes e devem ser analisados com cautela, mas criam novas possibilidades de pesquisa acerca do uso da carnitina no meio esportivo.

## ► Controvérsias

Como foi mostrado anteriormente, a L-carnitina, na maioria dos casos, não apresenta efeitos ergogênicos em indivíduos saudáveis. Ao contrário, a capacidade física e muitos parâmetros bioquímicos e nutricionais podem ser melhorados com a suplementação em indivíduos portadores de doenças.

Algumas hipóteses podem ser levantadas na tentativa de explicar esses achados:

- O bom estado nutricional (dietético) dos indivíduos saudáveis, com ingestão adequada da carnitina e de seus precursores (lisina, metionina, ácido ascórbico, ferro, niacina e vitamina B<sub>6</sub>), contribui para que os estoques plasmáticos e musculares de L-carnitina permaneçam normais e, portanto, sem necessidade da suplementação<sup>44</sup>. Já nos indivíduos portadores de doenças, alguns fatores como menor capacidade de síntese, maior excreção e utilização da L-carnitina, assim como a baixa ingestão de nutrientes provocada pela anorexia, levam a um

estado carencial de carnitina que, quando restabelecido, ocasiona melhora em diversos parâmetros bioquímicos e nutricionais dos pacientes<sup>45</sup>

- O exercício físico nos indivíduos saudáveis promove adaptações metabólicas, como maior capilaridade nos músculos, aumento da atividade e do número de enzimas oxidativas, maiores densidade e atividade mitocondriais, aumento das reservas de carnitina, entre outras que potencializam a utilização de gordura e melhoram o desempenho físico, descartando-se a necessidade de carnitina<sup>19</sup>. Já nos indivíduos portadores de doenças, a tolerância ao esforço pode ser aumentada com a suplementação, pois a menor capacidade física nesses indivíduos é atribuída, entre outros fatores, às baixas concentrações musculares de L-carnitina e à hipoxia tecidual (maior utilização da carnitina)<sup>45</sup>
- Indivíduos saudáveis com ingestão energética adequada (mesmo os vegetarianos) adaptam-se à quantidade de carnitina dietética, ou seja, quanto menos ingerem, menos eliminam e, portanto, não necessitam da suplementação<sup>8</sup>
- A carnitina é “reciclada” no interior da célula e, portanto, indivíduos saudáveis têm carnitina suficiente para exercer suas funções metabólicas<sup>2</sup>.

## ► Segurança

Apesar de poucos estudos terem proposto níveis seguros para a ingestão, Rubin *et al.*<sup>46</sup>, avaliando a segurança da administração de L-carnitina, não observaram alterações nos indicadores de funções hepática (fosfatase alcalina, bilirrubina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e desidrogenase láctica) e renal (creatinina, ureia e ácido úrico), bem como nas variáveis hematológicas (hematócrito, hemoglobina, neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos, glicose, albumina, proteínas totais e minerais), após um período de 21 dias com doses aproximadas de 2 g/dia.

Em uma ampla revisão acerca da suplementação com carnitina, Cerretelli e Marconi<sup>1</sup> observaram que doses entre 1 e 6 g/dia, por até 6 meses, aumentaram consideravelmente as concentrações plasmáticas de carnitina sem qualquer efeito adverso ou intoxicação nestes indivíduos.

Embora casos isolados de cefaleia, náuseas e desconforto gástrico tenham sido relatados em alguns estudos, a carnitina possui boa tolerabilidade.

No entanto, e apesar de ser constituinte natural dos alimentos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>47</sup> desde 2003 estabeleceu que a carnitina, por ser um produto destinado a um público específico representado pelos atletas de elite e por ser usada também como medicamento, deve ter seu uso condicionado à supervisão médica e não se enquadra na área de alimentos.

O produto L-carnitina é classificado fora do país como suplemento alimentar. No Brasil, atualmente, não pode ser comercializada por não possuir registro na ANVISA. A Resolução RDC no. 18, de 2010<sup>48</sup>, vigente sobre “alimento para atleta”, não abrange o uso e o consumo de suplementos à base de carnitina.

## ► Recomendação

Embora as *dietary recommendation intake* (DRI) (2002) estimem as necessidades de aminoácidos essenciais, inclusive os precursores da carnitina (lisina e metionina) e os cofatores (ferro, ácido ascórbico, niacina e vitamina B<sub>6</sub>), ainda não existem recomendações sobre a ingestão diária de carnitina. Rebouche *et al.*<sup>8</sup> estimam que a necessidade de carnitina seja em torno de 12 mmol de L-carnitina/kg/dia, valor este correspondente à ingestão diária de indivíduos onívoros<sup>4</sup>.

A maior parte dos estudos realizados com humanos utiliza de 1 a 4 g/dia de carnitina e, por este motivo, esta é a dose indicada para os suplementos e medicamentos com carnitina.

Devido ao fato de os alimentos de origem vegetal conterem quantidades muito baixas de carnitina, os vegetarianos ingerem quantias marginais desse aminoácido (0,04 a 0,4 mmol de L-carnitina/kg/dia ou 1 mg/dia) comparativamente à ingestão de indivíduos onívoros (aproximadamente 2,3 a 12,6 mmol de L-carnitina/kg/dia, ou 23 a 135 mg/dia), o que faz com que as concentrações plasmáticas sejam menores<sup>8,38</sup>.

Isso poderia fazer dos vegetarianos um grupo suscetível às deficiências de carnitina. No entanto, os estudos mostram que a biossíntese pode ser mais elevada nesses indivíduos<sup>5</sup> e a conservação renal mais eficiente<sup>8</sup>.

► Fontes naturais

Em indivíduos não vegetarianos, boa parte da carnitina do organismo é obtida pela alimentação (cerca de 50 a 75%). O restante (2% a 50%) é produzido de maneira endógena<sup>4</sup>.

Existe um número limitado de alimentos com teor conhecido de carnitina, mas sabe-se que as maiores quantidades são encontradas nos músculos esqueléticos, fazendo da carne vermelha sua principal fonte dietética. Outros alimentos de origem animal, como aves, pescados, ovos e laticínios, também são considerados boas fontes de carnitina<sup>2,9</sup> (Quadro 24.4).

Mesmo contendo bastante carnitina, seria necessário, por exemplo, ingerir 1 a 3 kg de carne de boi ou 200 abacates diariamente para atingir a dose ergogênica ou terapêutica da substância (1 a 2 g/dia). Por esse motivo, a ingestão na forma de suplemento é mais viável e, algumas vezes, necessária.

QUADRO 24.4		Conteúdo de carnitina em alguns alimentos <sup>1</sup> .	
Alimento		Carnitina (mg/100 g)	
Abacate		1,25	
Coração de boi (cru)		19,3	
Músculo de frango		4,55 a 9,1	
Leite de vaca		3,91	
Carne de ovelha (músculo)		209,26	



Carne de boi (músculo)	61,6
Germe de trigo	1,06

## ► Referências bibliográficas

1. Cerreteli P, Marconi C. L-Carnitine supplementation in humans: the effects on physical performance. *International Journal of Sports Medicine*. 1990;11(1):1-4.
2. Heinonen OJ. Carnitine and physical exercise. *Sports Medicine*. 1996;22(2):109-32.
3. Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL. New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2007;581(2):431-44.
4. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochemical Journal*. 2002;361(3):417-29.
5. Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(11):941-67.
6. Starrit EC, Howlett RA, Heigenhauser GJ et al. Sensitivity of CPT I to malonyl-CoA in trained and untrained human skeletal muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. Mar., 2000;278(3):E462-E468.
7. Campos Y, Hertas R, Lorenzo G et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of l-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle and Nerve*. 1993;16(2):150-3.
8. Rebouche CJ, Lombard KA, Chenard CA. Renal adaptation to dietary carnitine in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993;58:660-5.
9. Mitchell ME. Carnitine metabolism in human subjects II. Values of carnitine in biological fluids and tissues of "normal" subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1978;31:481-91.
10. Sandor A. Butyrobetaina is equal to L-carnitine in elevating L-carnitine levels in rats. *Biochimica et Biophysica Acta*. May, 1991;1083(2):135-8.
11. Howley J, Brouns F, Jeukendrup A et al. Strategies to enhance fat utilization during exercise. *Sports Medicine*. 1998;25(4):241-57.
12. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE et al. Carnitine and acylcarnitine metabolism during exercise in humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 1989;84(4):1167-73.
13. Ahamad S. L-Carnitine in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*. 2001;14(3):209-17.
14. Bain MA, Milne RW, Evans AM. Disposition and Metabolite Kinetics of Oral L-carnitine in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46:1163-70.
15. Brass EP. Supplemental carnitine and exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(2):618S-23S.
16. Maughan R, Gleeson M, Greenhaff PL. *Bioquímica do exercício e do treinamento*. 1. ed. Manole: São Paulo; 2000 (p. 240).
17. Lancha Jr AH. Resistência ao esforço físico. Efeito da suplementação nutricional de carnitina, aspartato e asparagina. Dissertação (mestrado em Nutrição Experimental). Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, São Paulo, 1991.
18. Brass EP. Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(Suppl.):618S-23S.
19. Bacurau RF, Navaro F, Bassit RA et al. Does exercise training interfere with the effects of L-carnitine supplementation? *Nutrition*. Apr., 2003;19(4):337-41.
20. Lee JK et al. Effect of L -carnitine supplementation and aerobic training on FABPc content and beta-HAD activity in human skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*. 2006;99(2):193-9.



21. Gorostiaga EM, Maurer CA, Eclache JP. Decrease in Respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation. *International Journal of Sports Medicine*. Jun., 1989;10(3):169-74.
22. Greig C, Finch KM, Jones DA et al. The effect of oral supplementation with L-carnitine on maximum and submaximum exercise capacity. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1987;56(4):457-60.
23. Marconi C, Sassi G, Carpinelli A et al. Effects of L-carnitine loading on the aeróbic and anaerobic performance of endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1985;54(2):131-5.
24. Vecchiet L, Di Lisa F, Pieralisi G et al. Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise. *European Journal of Applied Physiology*. Dec., 1990;61(5-6):486-90.
25. Wyss V, Ganzit GP, Rienzi A. Effects of L-carnitine administration on VO<sub>2</sub> máx and the aerobic-anaerobic threshold in normoxia and acute hypoxia. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1990;60(1):1-6.
26. Galloway SDR, Broad EM. Effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on substrate metabolism during exercise. *Experimental Biology Conference, Washington DC*, 2004 (p. A770).
27. Coelho CF. Efeito da suplementação de L-carnitina combinada ao exercício aeróbico sobre a composição corporal, lipidemia, gasto energético e desempenho físico de adultos do sexo masculino e feminino. *Dissertação (mestrado em Nutrição Humana Aplicada)*. FCF/FEA/FSP, São Paulo, 2004.
28. Heargreaves M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Mar., 2000;27(3):225-8.
29. Grassi B, Poole DC, Rochardson RS et al. Muscle O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. *Journal of Applied Physiology*. 1996;80(3):988-98.
30. Ransone JW, Lefavi RG. The effects of dietary L-carnitine on anaerobic exercise lactate in elite male athletes. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 1997;11(1):4-7.
31. Oyono-Enguelle S, Freund H, Ott C et al. Prolonged submaximal exercise and L-carnitine in humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. Jan., 1988;58(1-2):53-61.
32. Loignon M, Toma E. L-Carnitine for the treatment of highly active antiretroviral therapy related hypertriglyceridemia in HIV-infected adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2001;15(9):1194-5.
33. Siliprandi N, Di Lisa F, Pieralisi G et al. Metabolic changes induced by maximal exercise in human subjects following L-carnitine administration. *Biochimica et Biophysica Acta*. Apr., 1990;1034(1):17-21.
34. Coelho CF, Mota JF, Ravagnani P et al. A suplementação de L-carnitina não promove alterações na taxa metabólica de repouso e na utilização dos substratos energéticos em indivíduos ativos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*. 2010;54:37-44.
35. Villani R, Gannon J, Self M et al. L-carnitine supplementation combined with aerobic training does not promote weight loss in moderately obese women. *International Journal of Sport Nutrition*. Jun., 2000;10(2):199-207.
36. Soo CE, Jung Y, Kew KC. Effects of carnitine intake and aerobic exercise on blood lipid levels and physical performance. *Medicine and Science in Sport Exercise*. 2004;36(5):S176.
37. Wall BT, Stephens FB, Constantin-Teodosiu D et al. Chronic oral ingestion of l-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *The Journal of the Physiology*. 2011;589(4):963-73.
38. Brass EP, Hiatt WR. The role of carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *Journal of the American College of Nutrition*. 1998;17(3):207-15.
39. Vukovich MD, Costill DL, Fink WJ. Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen

- content during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1994;26(9):1122-9.
40. Giamberardino MA, Dragani L, Valente R et al. Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort. *International Journal of Sports Medicine*. Jul., 1996;17(5):320-4.
41. Volek JS, Kraemer WJ, Rubin MR et al. L-carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2002;282:E474-E482.
42. Kumaran S, Deepak B, Naveen B et al. Effects of levocarnitine on mitochondrial antioxidant systems and oxidative stress in aged rats. *Drugs R&D*. 2003;4(3):141-7.
43. Kraemer WJ, Spiering BA et al. Androgenic responses to resistance exercise: effects of feeding and L-carnitine. *Medicine and Science in Sport Exercise*. 2006;38(7):1288-96.
44. Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition. *The Journal of Nutrition*. 1988;118(5):541-7.
45. Coelho CF, Spiering BA, Volek JS et al. Aplicações clínicas da suplementação de L-carnitina. *Revista de Nutrição Campinas*. 2005;18(5):651-9.
46. Rubin Y et al. Safety measures of L-carnitine L-tartrate supplementation in healthy men. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 2001;15(4):486-90.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria n. 222, de 24 de março de 1998. Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de alimentos para praticantes de atividade física. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 23/06/2011.
48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC n. 18, de 27 de abril de 2010. Dispõe sobre alimentos para atletas. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 23/06/2011.



# Glutamina

Marcelo Macedo Rogero



## ► Glutamina

Em 1873, a glutamina foi considerada, pela primeira vez, como uma molécula biologicamente importante, uma vez que este aminoácido, por evidências indiretas, foi caracterizado como um componente estrutural de proteínas. Em 1883, foi demonstrada a presença abundante de glutamina livre em determinadas plantas. E, na década de 1930, estudos sobre o metabolismo da glutamina revelaram que tecidos de mamíferos têm a capacidade tanto de hidrolisar quanto de sintetizar este aminoácido<sup>1</sup>. Na década de 1950, Eagle *et al.*<sup>2</sup> evidenciaram que a glutamina era relevante para células *in vitro* e que a concentração de glutamina na circulação sanguínea era mais do que o dobro quando comparada à de qualquer outro aminoácido.

Trata-se de um L- $\alpha$ -aminoácido de cinco carbonos, com peso molecular de 146,15 e composição elementar de carbono (41,09%), hidrogênio (6,9%), oxigênio (32,84%) e nitrogênio (19,17%), sendo em, pH fisiológico, classificada como um aminoácido neutro e, nutricionalmente, como um aminoácido não essencial<sup>3</sup>. A glutamina apresenta dois grupos amino: um grupo  $\alpha$ -amino e um grupo amida terminal facilmente hidrolisável, e estas características ressaltam as funções da glutamina como um veículo de transporte de nitrogênio e carreadora de amônia. Esse é o aminoácido livre mais abundante no músculo e no plasma humano, sendo também encontrado em concentrações relativamente altas em muitos tecidos. Em relação à concentração plasmática de glutamina, esta constitui aproximadamente 20% do total de aminoácidos livres e, após um jejum

de 12 h, a concentração plasmática se encontra entre 500 e 750  $\mu\text{mol}/\ell$ , sendo esta dependente do equilíbrio entre a liberação e a captação de glutamina pelos vários órgãos e tecidos do organismo<sup>4</sup>.

A glutamina está presente na composição de proteínas vegetais e animais. Por exemplo, considerando a porcentagem da proteína pelo seu número de aminoácidos, verifica-se que a glutamina representa 35,1% da gliadina presente no trigo; 24,2% da proteína do feijão; 9,6% da glicinina presente na soja; 8,9 % da  $\beta$ -caseína presente no leite de vaca; 3,8% da ovalbumina presente no ovo de galinha; e 2,9% da actina presente no músculo esquelético<sup>3</sup>.

A glutamina apresenta diversas funções no organismo, o que reforça o papel relevante deste aminoácido tanto em estados normais como fisiopatológicos (Quadro 25.1)<sup>5</sup>. A diminuição da concentração plasmática de glutamina aliada ao aumento do metabolismo deste aminoácido ocorre, de modo marcante, em muitas doenças catabólicas. Essas situações indicam que a classificação da glutamina de um aminoácido não essencial, para um nutriente condicionalmente essencial, deva ser considerada<sup>6</sup>.

## QUADRO 25.1

### Principais funções da glutamina no organismo.

- Transferência de nitrogênio entre órgãos
- Destoxificação de amônia
- Manutenção do equilíbrio acidobásico durante a acidose
- Possível regulador direto da síntese e da degradação proteica
- Precursora de nitrogênio para a síntese de nucleotídeos
- Necessária para o crescimento e a diferenciação celulares
- Veículo de transporte de cadeia carbônica entre os órgãos
- Fornece energia para células de rápida proliferação, como enterócitos e células do sistema imune
- Age como precursora da ureogênese e da gliconeogênese hepáticas e de mediadores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato
- Promove melhora na permeabilidade e na integridade intestinais
- Aumenta a resistência à infecção por aumento da função fagocitária
- Fornece energia aos fibroblastos, aumentando a síntese de colágeno

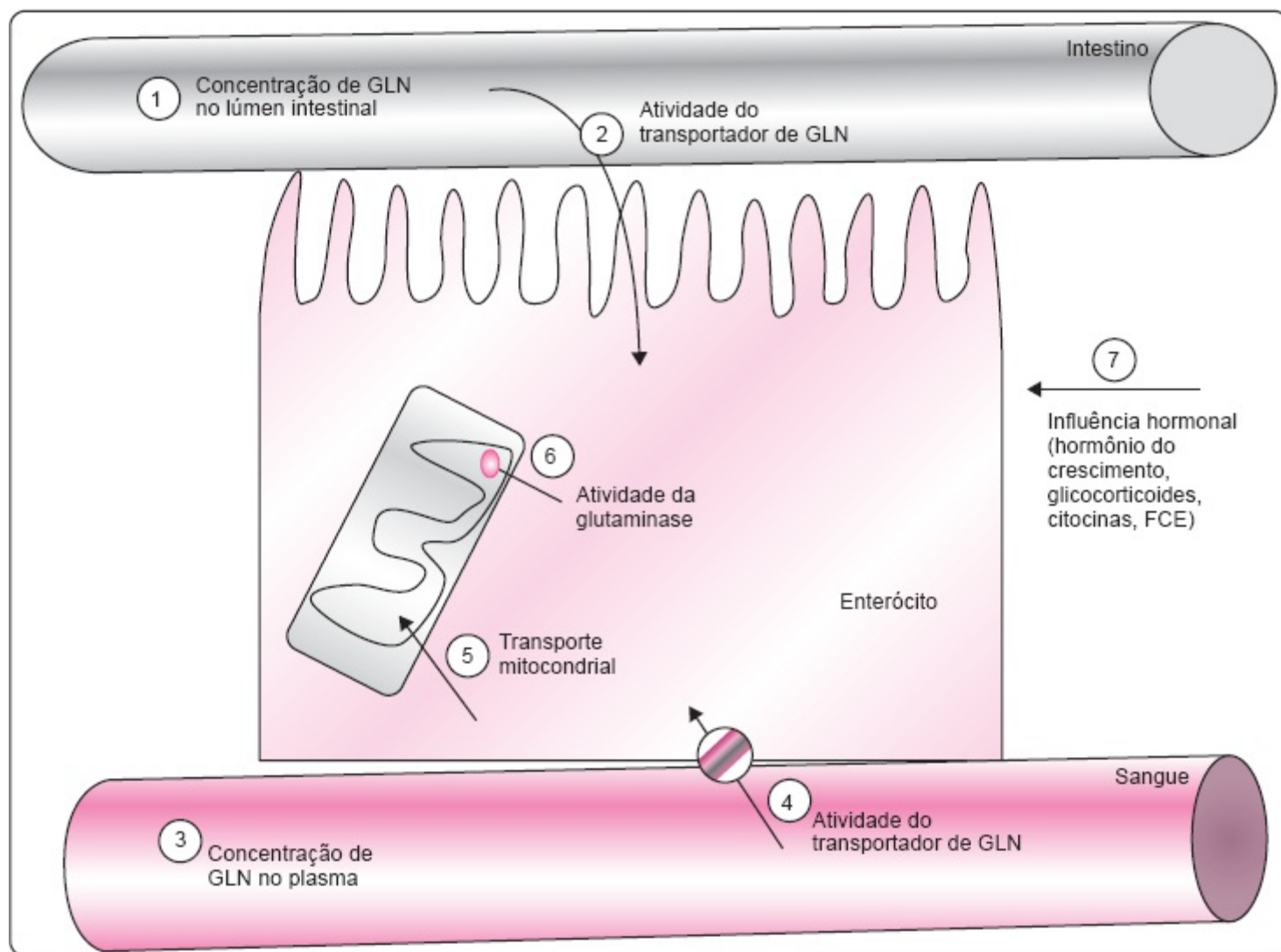
Modificado de Young e Ajami<sup>5</sup> e Smith<sup>6</sup>.

## ► Absorção intestinal de glutamina

O principal órgão de captação e metabolismo de glutamina do organismo é o intestino. A glutamina necessária para o intestino é consumida primariamente pelas células da mucosa, que representam a maior massa de células de rápida proliferação do organismo de indivíduos normais<sup>3</sup>. Células epiteliais da mucosa intestinal têm acesso à glutamina de duas maneiras: (1) após uma refeição, quando a glutamina presente no lúmen intestinal atravessa a membrana borda em escova do enterócito; e (2) por intermédio da glutamina presente no sangue arterial, que atravessa a membrana basolateral do enterócito<sup>7</sup>.

Dentre os fatores que determinam a captação de glutamina pela mucosa intestinal, destacam-se:

- A oferta de glutamina para a célula epitelial (oferta via circulação =  $\text{fluxo} \times \text{concentração}$  arterial; concentração de glutamina luminal ofertada para a membrana apical do enterócito)
- A atividade intrínseca dos transportadores de glutamina localizados na membrana luminal
- A taxa de metabolismo da glutamina intracelular (Figura 25.1)<sup>8</sup>.



**Figura 25.1** Diversos fatores influenciam a captação e a liberação de glutamina pelas células epiteliais do intestino delgado. Esses incluem oferta de substratos, transporte de membrana e metabolismo intracelular. FCE = fator de crescimento epitelial; GLN = glutamina. Adaptada de Souba<sup>8</sup>.

O preciso e relativo papel de cada um desses fatores na regulação da disponibilidade de glutamina intestinal varia de acordo com o estado fisiológico (pós-prandial *versus* pós-absortivo; anabólico *versus* catabólico).

No estado absorptivo, a captação de glutamina pelo intestino ocorre por meio da membrana luminal e a quantidade deste aminoácido que alcança o sangue portal depende da concentração de glutamina presente no lúmen intestinal. Windmueller e Spaeth<sup>9</sup> observaram que a perfusão jejunal com <sup>14</sup>C-glutamina na concentração fisiológica de 6 mmol/ℓ acarretou o aparecimento de 34% do

precursor radioativo na forma de glutamina no sangue venoso, sendo o restante distribuído na forma de metabólitos ( $\text{CO}_2$ , prolina, citrulina, alanina, ornitina e ácidos orgânicos), enquanto na concentração de 45 mmol/l mais de dois terços da glutamina luminal foram translocados na forma intacta para a circulação portal.

A glutamina na forma livre apresenta transporte ativo dependente de  $\text{Na}^+$  na superfície apical do enterócito. Esse aminoácido é absorvido a partir do jejuno humano *in vivo*, sendo que aproximadamente 50% da glutamina absorvida são subsequentemente metabolizados por intestino e fígado<sup>10,11</sup>. Estudos em ratos demonstraram que a taxa de utilização de glutamina pelas células epiteliais do jejuno é similar tanto para a glutamina derivada do sangue arterial como para aquela oriunda do lúmen intestinal. No estado pós-absortivo, a membrana basolateral do enterócito apresenta alta taxa de captação de glutamina, sendo provavelmente transportada por processos mediados ou não por  $\text{Na}^+$ . Cerca de 20 a 30% da glutamina arterial é extraída em uma única passagem da circulação sanguínea pelos capilares intestinais durante o período pós-absortivo, sendo o intestino o único tecido corporal que apresenta tal capacidade de captação de glutamina. Contudo, a presença de glutamina no lúmen intestinal diminui a utilização de glutamina pelo enterócito a partir da circulação sanguínea. Redução de 40% na taxa de captação da glutamina arterial foi obtida pela perfusão de 6 mM de glutamina no lúmen intestinal, indicando que a disponibilidade de glutamina luminal economizou sua utilização pelo enterócito a partir do sangue. Aliado a esse fato, a administração de glutamina por via oral aumenta a extração de glutamina pela mucosa intestinal, estimula a atividade da enzima glutaminase intestinal e aumenta a atividade de transporte de glutamina relacionada ao sistema N presente na membrana luminal<sup>12</sup>.

A mucosa intestinal também pode obter glutamina a partir de dipeptídios presentes no lúmen intestinal pelos seguintes mecanismos: (1) hidrólise extracelular de dipeptídios contendo glutamina seguida da absorção de glutamina e (2) absorção de dipeptídios de glutamina seguida pela hidrólise intracelular destes dipeptídios<sup>13-15</sup>.

Uma questão importante sobre o transporte de dipeptídios de glutamina na mucosa intestinal refere-se ao desaparecimento luminal de dipeptídios, que pode ocorrer tanto por transporte na forma intacta como hidrólise na membrana borda em escova por peptidases. Estudos *in vitro* sobre absorção de dipeptídios de glutamina marcada radioativamente demonstraram que mais de 90% destes dipeptídios foram acumulados no citosol na forma intacta<sup>16</sup>. Minami *et al.*<sup>13</sup> verificaram que o dipeptídio L-alanil-L-glutamina no intestino delgado é preferencialmente absorvido como dipeptídio intacto em vez de hidrolisado na membrana luminal. Corroborando esse estudo, Herzog *et al.*<sup>17</sup> avaliaram a atividade *in vitro* de dipeptidases localizadas nas membranas borda em escova e basolateral e no citosol de enterócitos de ratos em relação ao dipeptídio L-alanil-L-glutamina. Os resultados demonstraram que esse dipeptídio é eficientemente absorvido intacto pela membrana borda em escova intestinal e, subsequentemente, hidrolisado para glutamina livre dentro do enterócito. Todas as frações celulares apresentaram atividade hidrolítica para L-alanil-L-glutamina, demonstrando que o uso de dipeptídios como fonte de glutamina para as células do epitélio intestinal pode ocorrer *in vivo*.

Desse modo, Klassen *et al.*<sup>18</sup> realizaram um estudo de resposta cinética de absorção e verificaram aumento significativo da concentração plasmática de glutamina quando os indivíduos eram submetidos à ingestão oral de 20 g de L-alanil-L-glutamina em uma única dose ou de maneira intermitente, evidenciando que dipeptídios de glutamina também representam uma via de administração oral de glutamina para o organismo.



## ► Metabolismo da glutamina

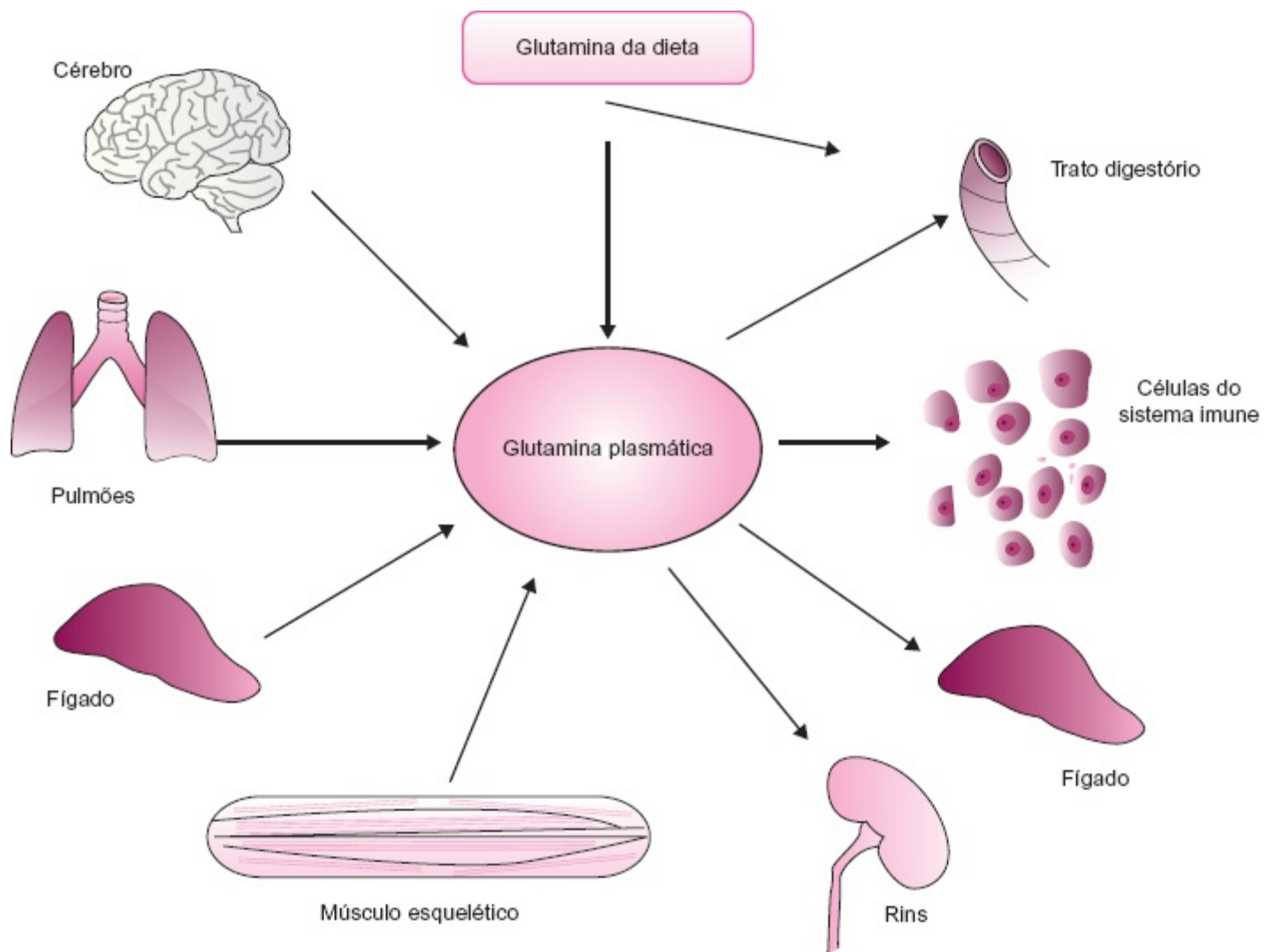
Dentre os órgãos envolvidos na síntese de glutamina incluem-se músculo esquelético, pulmões, fígado, cérebro e, possivelmente, tecido adiposo, os quais contêm atividade da enzima glutamina sintetase. Por outro lado, tecidos que são primariamente consumidores de glutamina – células da mucosa intestinal, leucócitos e células do túbulo renal – contêm elevada atividade da enzima glutaminase<sup>19</sup>. Sob certas condições, tal como reduzido aporte de carboidratos, o fígado pode tornar-se um local consumidor de glutamina (Figura 25.2)<sup>20</sup>.

## ■ Enzimas envolvidas no metabolismo da glutamina

As duas principais enzimas intracelulares envolvidas no metabolismo da glutamina são: glutamina sintetase e glutaminase. A primeira é responsável pela reação que sintetiza glutamina a partir de amônia e glutamato, na presença de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) (Figura 25.3), enquanto a segunda é responsável pela hidrólise da glutamina, convertendo-a em glutamato e amônia (Figura 25.4)<sup>7</sup>. Quanto à localização intracelular, verifica-se que a glutamina sintetase é encontrada primariamente no citosol, enquanto a glutaminase, na sua forma ativa, apresenta-se principalmente no interior mitocondrial. Essas localizações são compatíveis com as funções dessas enzimas: glutamina sintetase produzindo glutamina para síntese de proteínas citoplasmáticas e nucleotídeos; e glutaminase catalisando a utilização de glutamina como fonte de energia<sup>21</sup>.

## *Regulação da expressão da enzima glutamina sintetase no tecido muscular*

A expressão da enzima glutamina sintetase é regulada principalmente por dois mecanismos, ou seja, aumento da transcrição em resposta à ação hormonal e regulação da estabilidade da proteína glutamina sintetase em resposta à concentração intracelular de glutamina livre. No tecido muscular, glicocorticoides podem aumentar a quantidade de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) para a enzima glutamina sintetase em um processo dependente do receptor de glicocorticoides presente no citosol. Desse modo, posteriormente à ligação do glicocorticoide ao seu receptor citosólico, ocorre a translocação para o núcleo, no qual este complexo se liga a regiões contendo elementos de resposta a glicocorticoides. Essas regiões promovem significativa indução da transcrição da glutamina sintetase por meio da ativação da região promotora correspondente ao gene desta enzima (Figura 25.5)<sup>21</sup>.

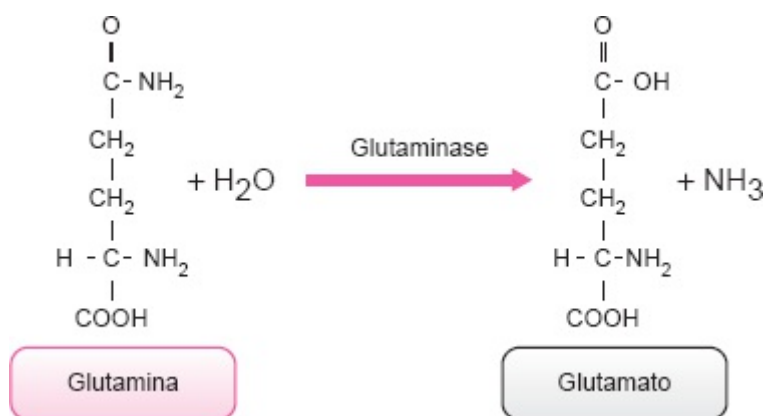


**Figura 25.2** Síntese e utilização de glutamina por diversos tecidos, órgãos e células do organismo. Modificada de Rogero e Tirapegui<sup>20</sup>.

Apesar da atividade da glutamina sintetase ser aumentada em resposta ao estresse fisiológico, o aumento da quantidade da proteína glutamina sintetase pode não ocorrer paralelamente àquele do mRNA, o que sugere que mecanismos de controle pós-transcricionais também regulam a expressão da enzima glutamina sintetase. Desse modo, a atividade da dessa enzima parece ser controlada pela concentração intracelular de glutamina por meio de um mecanismo de controle pós-transcricional, que promove o aumento da atividade da enzima glutamina sintetase quando há diminuição da concentração intracelular de glutamina. Não obstante, verifica-se que a enzima glutamina sintetase é relativamente instável na presença de glutamina e, deste modo, o aumento da concentração intracelular de glutamina promove mais rapidamente a degradação da proteína glutamina sintetase (ver Figura 25.5). Além disso, os glicocorticoides e a depleção de glutamina intracelular agem sinergisticamente, promovendo o aumento da expressão da glutamina sintetase no músculo esquelético<sup>22,23</sup>.



**Figura 25.3** Síntese do aminoácido glutamina catalisada pela enzima glutamina sintetase<sup>7</sup>. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina;  $\text{NH}_3$  = amônia; Pi = fosfato inorgânico.

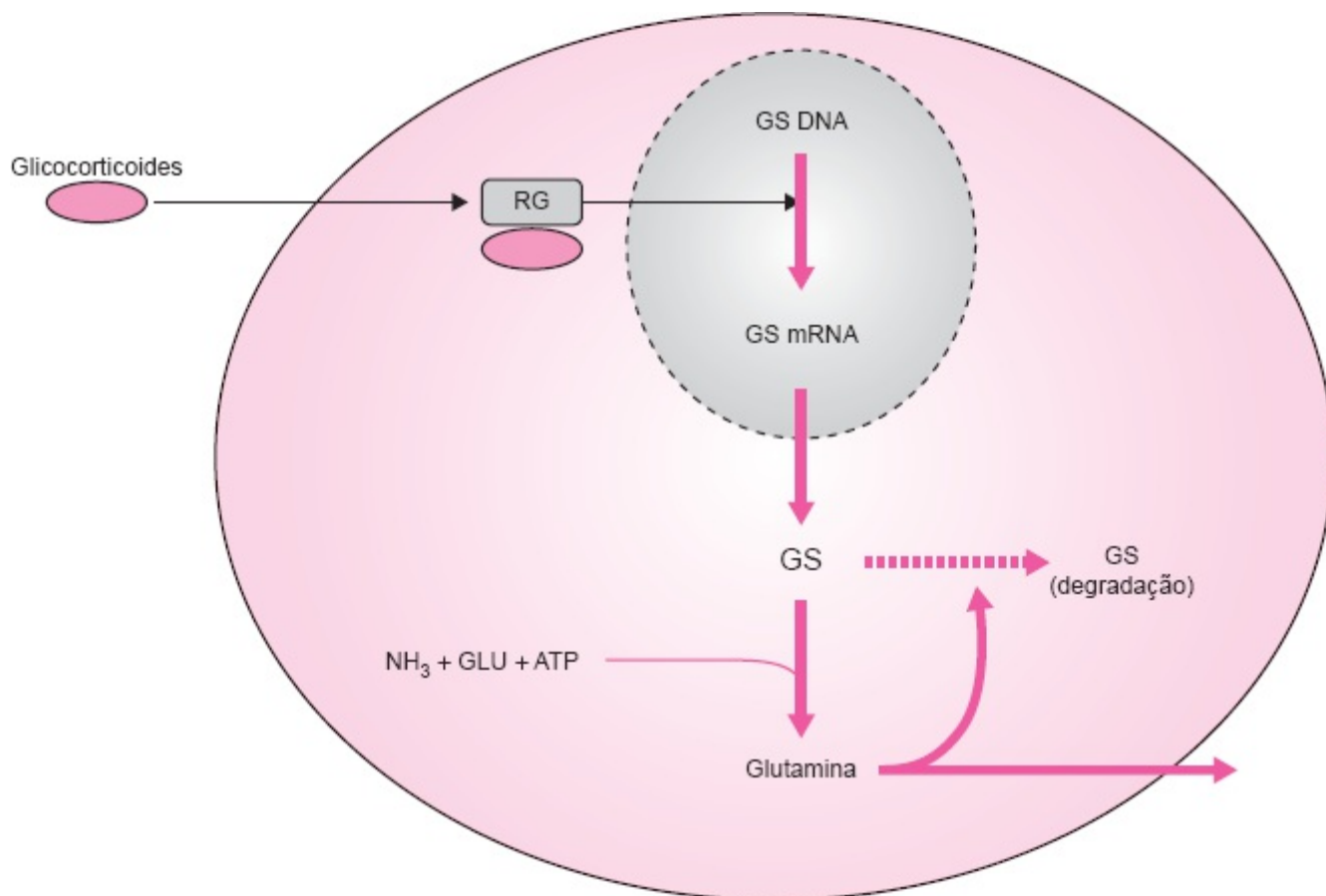


**Figura 25.4** Hidrólise da glutamina catalisada pela enzima glutaminase<sup>7</sup>.  $\text{NH}_3$  = amônia.

## ■ Metabolismo da glutamina no músculo esquelético

O estudo do metabolismo da glutamina está diretamente ligado ao músculo esquelético, que é quantitativamente o mais relevante local de estoque, síntese e liberação de glutamina, apesar da atividade da enzima glutamina sintetase ser relativamente baixa por unidade de massa no tecido muscular<sup>24</sup>. O conteúdo intramuscular de glutamina corresponde a 50 a 60% do total de aminoácidos livres nesse tecido<sup>25</sup>. Aproximadamente 80% da glutamina corporal encontra-se no músculo esquelético e esta concentração é superior 30 vezes à do plasma<sup>26</sup>.

As concentrações de aminoácidos livres no tecido muscular são dependentes do tipo de fibra muscular. Estudos realizados com músculo esquelético de ratos têm demonstrado que os estoques de glutamina são 3 vezes maiores em fibras musculares de contração lenta (fibras do tipo 1) do que em fibras musculares de contração rápida (fibras do tipo 2). Uma possível causa da maior concentração de glutamina em fibras de contração lenta pode ser decorrente da elevada atividade da enzima glutamina sintetase e da maior disponibilidade de ATP para a síntese de glutamina<sup>27</sup>.



**Figura 25.5** Regulação da síntese de glutamina no músculo esquelético. Glicocorticoides são mediadores relevantes da síntese de glutamina durante o estresse fisiológico. Após a entrada dos glicocorticoides na célula, estes hormônios podem se ligar a um receptor citosólico de glicocorticoides (RG), translocar para o núcleo (*círculo com linhas pontilhadas*) e promover o aumento da transcrição relacionada ao gene que codifica para a enzima glutamina sintetase (GS). Apesar da concentração de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) poder aumentar cerca de 10 vezes em resposta ao estresse agudo, a concentração da proteína GS (e a atividade) pode não aumentar na mesma proporção. A enzima GS – que sintetiza glutamina a partir de glutamato (GLU) e amônia ( $\text{NH}_3$ ) – é relativamente instável na presença de glutamina; e quando a concentração intracelular de glutamina é alta, a enzima GS é degradada mais rapidamente. Esse mecanismo de controle por *feedback* permite que o músculo esquelético tenha um controle preciso da síntese de glutamina de acordo com o estado de estresse e a demanda de glutamina. ATP = trifosfato de adenosina; DNA = ácido desoxirribonucleico. Modificada de Labow e Souba<sup>22</sup>.

O gradiente transmembrana através da célula muscular é elevado para a glutamina. A existência desse gradiente de concentração torna restrita a difusão livre através da membrana celular. A glutamina é ativamente transportada para dentro das células através de um sistema dependente de sódio, resultando em gasto de energia. O transporte de glutamina através da membrana da célula muscular é rápido e sua velocidade superior à de todos os outros aminoácidos. A estabilização da concentração de glutamina observada no fluido intracelular e o gradiente de concentração através da membrana devem ser o efeito combinado da afinidade do sistema de transporte, da influência de outros aminoácidos competindo por moléculas carreadoras, da razão intracelular de síntese e utilização, do fornecimento extracelular, da taxa de fluxo através da membrana celular e das quantidades intra e extracelulares de sódio<sup>20,28</sup>.

Durante o estado pós-absortivo, aproximadamente 50% da síntese de glutamina no músculo esquelético ocorrem por meio da captação de glutamato a partir da circulação sanguínea, caracterizando parte do ciclo glutamina-glutamato<sup>29</sup>. O papel relevante do glutamato pode ser

observado por meio da administração de um inibidor da enzima glutamina sintetase (sulfoximina de metionina), que, segundo Koyama *et al.*<sup>25</sup>, promoveu elevação de 10 vezes da concentração de glutamato no plasma 4 h após o tratamento, fato este aliado à diminuição da concentração plasmática de glutamina e ao concomitante aumento da concentração de amônia no plasma. Além disso, o catabolismo proteico muscular produz glutamina diretamente, mas também leva à liberação de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR), glutamato, aspartato e asparagina. Os esqueletos de carbono desses aminoácidos são utilizados para a síntese *de novo* de glutamina<sup>29</sup>.

Estudos em ratos demonstram que ACR são transaminados, quase exclusivamente, com  $\alpha$ -cetoglutarato para formar glutamato, o qual pode fornecer seu grupo amino para o piruvato, formando alanina, ou incorporando amônia livre para formar glutamina. ACR não são completamente metabolizados, em razão de a 2-oxoisovalerato desidrogenase (enzima-chave no controle da taxa de oxidação de ACR) apresentar-se quase totalmente na forma inativa no músculo esquelético<sup>30,31</sup>. Assim, músculos de rato captam ACR, inicialmente para utilizá-los como fornecedores de nitrogênio na formação de glutamina e alanina<sup>29,32</sup>.

No estado pós-absortivo, glutamina e alanina correspondem a respectivamente 48% e 32% dos aminoácidos liberados pelo músculo esquelético, e a glutamina com dois átomos de nitrogênio por molécula é a principal fonte de liberação de nitrogênio a partir do músculo<sup>33–35</sup>. As taxas de trocas de glutamina e alanina excedem os seus estoques corporais e sua ocorrência na proteína muscular é de apenas 10 a 15%, indicando que há uma constante necessidade da síntese *de novo* desses aminoácidos no músculo. A taxa de síntese de glutamina no músculo esquelético – aproximadamente 50 mmol/h – é mais alta do que a de qualquer outro aminoácido<sup>33</sup>. Desse modo, glutamina e alanina devem ser formadas como produtos da interconversão de aminoácidos dentro da célula, em um processo dependente das condições metabólicas desta, as quais são afetadas pelos estados nutricional e hormonal e também pelo exercício físico. Segundo Hood e Terjung<sup>35</sup>, as contrações musculares aumentam a taxa de metabolismo do piruvato, a produção de lactato, a transaminação de aminoácidos e a amoniogênese, as quais são importantes determinantes da formação de alanina e glutamina durante o exercício físico.

A glutamina apresenta papel relevante na regulação da síntese e concentração de proteína no tecido muscular, uma vez que o aumento da concentração intramuscular de glutamina significativamente eleva a taxa de síntese proteica, sendo este fato relacionado ao aumento do volume celular, que atua como um sinal anabólico intracelular. Desse modo, o conhecimento do metabolismo muscular da glutamina é fundamental em diversos estados clínicos e catabólicos e durante o período de recuperação após exercício exaustivo, uma vez que estão relacionados à diminuição da concentração intramuscular de glutamina<sup>24</sup>.

## ■ Metabolismo da glutamina no intestino

O intestino delgado é o principal consumidor de glutamina no organismo. Esse aminoácido é quantitativamente mais relevante do que a glicose como substrato energético em enterócitos. Nessas células, o carbono da glutamina pode ser metabolizado por meio de duas vias principais: (1) formando  $\Delta^1$ -pirrolina-5-carboxilato; (2) ou via  $\alpha$ -cetoglutarato, como um intermediário do ciclo de Krebs. A primeira via promove a formação de prolina, ornitina e citrulina, que são liberadas a partir do intestino delgado, respondendo por 10% do carbono utilizado da glutamina. Outros 10 a 15% do carbono da glutamina são incorporados dentro da proteína tecidual. Desse



modo, a principal proporção (75%) é metabolizada no ciclo de Krebs (Figura 25.6)<sup>6,8</sup>.

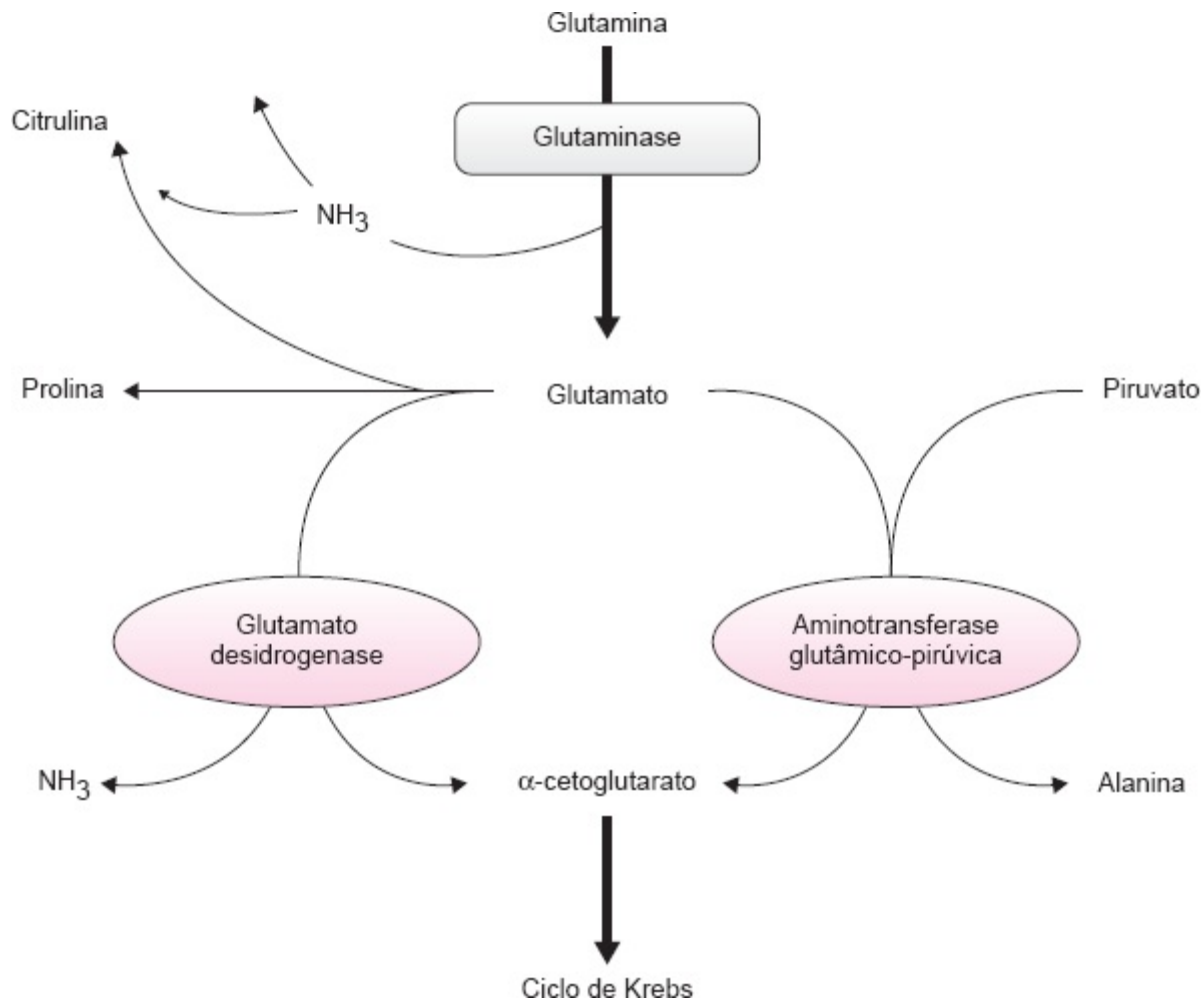
A hidrólise da glutamina em glutamato – catalisada pela enzima glutaminase – corresponde à primeira reação na sua utilização. O intestino apresenta elevada atividade da enzima glutaminase (3 a 6  $\mu\text{mol/h/mg}$  de proteína), a qual tem alta afinidade pelo substrato, o que é consistente com a baixa concentração de glutamina neste tecido, ou seja, há uma correlação entre a presença de glutaminase e a utilização de glutamina por determinado tipo celular<sup>36,37</sup>.

Na célula intestinal, praticamente toda a glutaminase está ligada à membrana mitocondrial. A modulação da atividade dessa enzima no intestino é relevante para a manutenção da integridade deste tecido, a adequada absorção de nutrientes e a prevenção de septicemia. Estados de jejum prolongado e desnutrição estão associados à redução da atividade da glutaminase no intestino; por outro lado, a atividade dessa enzima é aumentada no período pós-prandial, após administração de alimentação enteral, de ACR e de L-alanil-L-glutamina<sup>6,8,37</sup>.

## ■ Metabolismo da glutamina em células do sistema imune

O organismo protege-se contra microrganismos por meio de diferentes mecanismos. Alguns desses mecanismos de proteção compreendem a imunidade inata ou natural. Os principais componentes da imunidade inata são as barreiras físicas e químicas, tais como epitélio e substâncias microbidas produzidas pela superfície epitelial; proteínas do sangue, incluindo o sistema complemento e outros mediadores do processo inflamatório; células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) e outros leucócitos, como as células *natural killer* (NK). Os linfócitos T e B respondem pela imunidade adquirida do organismo. As células T fazem parte da resposta imunológica celular e proliferam de maneira ativa quando estimuladas fisiologicamente por interleucina-2 (IL-2), ou por mitógenos, como a concanavalina A. Os linfócitos B são os precursores das células produtoras de anticorpos<sup>33,38</sup>.





**Figura 25.6** Vias do metabolismo da glutamina nas células da mucosa do intestino delgado.  $\text{NH}_3$  = amônia. Modificada de Souba *et al.*<sup>36</sup>.

Linfócitos e macrófagos têm a capacidade de utilizar glicose e glutamina para obter energia e precursores para a biossíntese de macromoléculas (Figura 25.7)<sup>39</sup>.

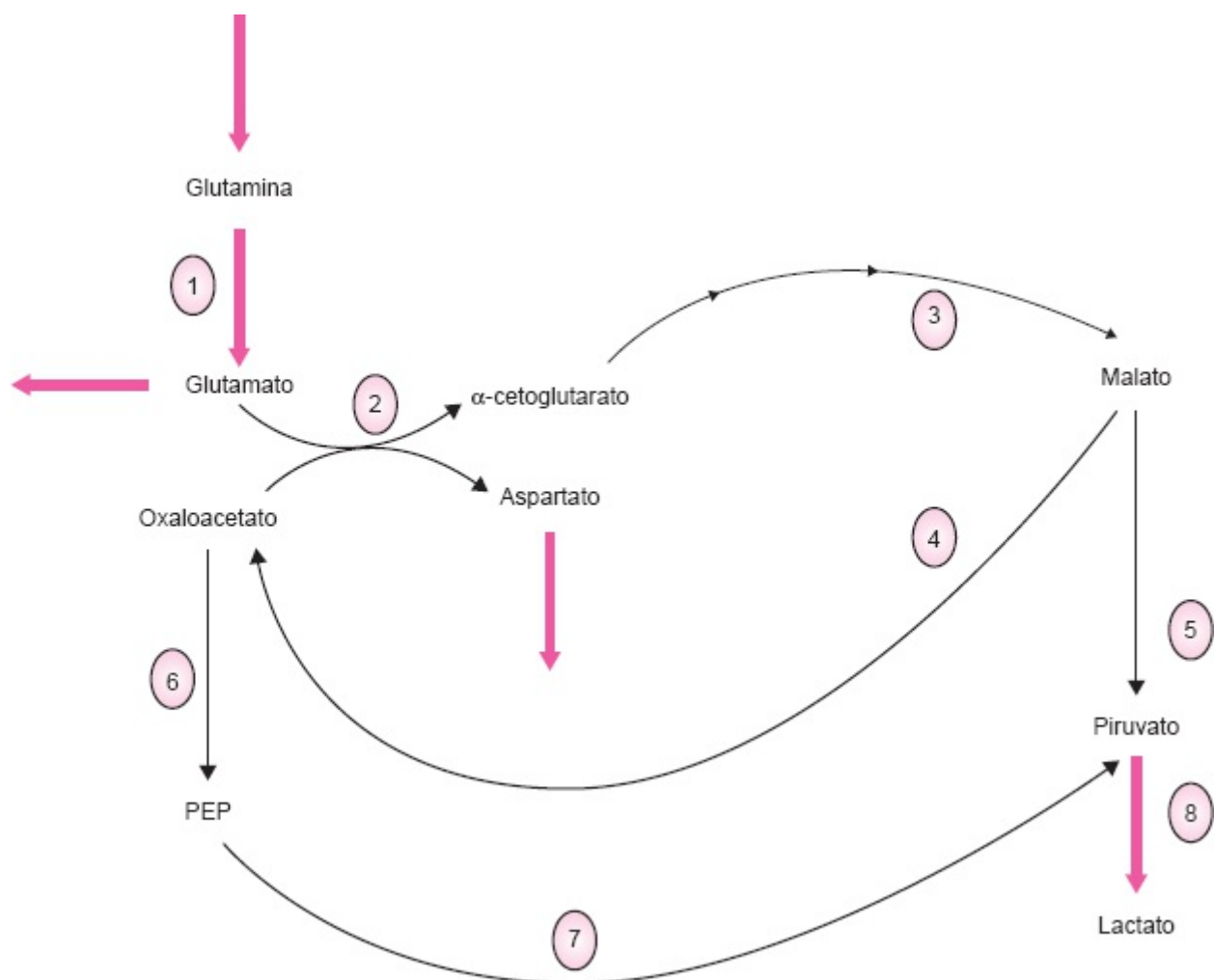
A glicose é convertida principalmente em lactato (glicólise), enquanto a glutamina segue a sua conversão para glutamato e aspartato sofrendo oxidação parcial para  $\text{CO}_2$ , via processo denominado glutaminólise, essencial para o efetivo funcionamento destas células do sistema imune<sup>40</sup>. A glicólise fornece ribose-5-fosfato, precursora da síntese de RNA e DNA, e glicerol-3-fosfato para a síntese de fosfolipídios. A glutaminólise fornece glutamina, amônia e aspartato, que são utilizados na síntese de purinas e pirimidinas, sendo estes fundamentais para a formação de DNA e RNA<sup>41</sup>. Cabe ressaltar que o processo de proliferação de linfócitos T e B, como também as taxas de síntese proteica, produção de IL-2 e síntese de anticorpos destas células são dependentes de glutamina. Em macrófagos, a síntese e a secreção de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), IL-1 e IL-6, que são quantitativamente relevantes citocinas sintetizadas por macrófagos, representam um processo dependente da concentração de glutamina extracelular<sup>31</sup>.

Neutrófilos apresentam aumento do consumo de glicose relacionado ao processo de endocitose e geração de espécies reativas de oxigênio. Mas a glicose não é o único metabólito energético utilizado por essas células. Estudos recentes demonstraram que neutrófilos também consomem glutamina ativamente, e a taxa de sua utilização por neutrófilos, assim como por linfócitos e macrófagos, é similar ou até mesmo superior, quando comparada à glicose<sup>31</sup>.

Os linfócitos possuem alta atividade da enzima glutaminase dependente de fosfato e, sendo esta

uma enzima mitocondrial, é provável que o caminho metabólico da glutamina na mitocôndria seja: glutamina → glutamato → oxoglutarato → succinil-coenzima A (succinil-CoA) → succinato → fumarato → malato<sup>25,42</sup>. Parte do malato poderia ser convertida em oxaloacetato, o qual poderia ser transaminado com o glutamato para produzir oxoglutarato e aspartato. O restante do malato poderia ser transportado dentro do citosol, no qual poderia sofrer o seguinte destino: conversão para oxaloacetato, que poderia ser transaminado com glutamato pela enzima aspartato aminotransferase citosólica, ou convertido para fosfoenolpiruvato por meio da enzima carboxicinase para a formação de piruvato e, consequentemente, lactato pelas enzimas piruvato cinase e desidrogenase láctica (DHL), respectivamente<sup>37</sup>.

As concentrações plasmática e tecidual de glutamina estão diminuídas em situações clínicas e catabólicas, tais como trauma, queimadura, sepse, pós-operatório, diabetes não controlado e após exercício exaustivo ou treinamento intenso. Durante essas circunstâncias, a diminuição da concentração plasmática de glutamina ocorre em razão de a taxa de captação e utilização deste aminoácido por diversos tecidos ser superior à velocidade de síntese e liberação pelo músculo esquelético<sup>43</sup>. Além disso, durante processos catabólicos, a captação de glutamina pelo intestino e pelo rim, a partir da circulação sanguínea, é elevada. Estudos comprovam a possibilidade de diminuição das concentrações de glutamina plasmática, devido ao aumento da taxa de utilização entre diversos tecidos, superior à taxa de produção pelo músculo esquelético. Essas situações estão associadas ao aumento da suscetibilidade a infecções, sendo sugerido que isto pode ser parcialmente decorrente da diminuição do fornecimento de glutamina para células imunocompetentes, tais como linfócitos<sup>40</sup>.



**Figura 25.7** Metabolismo da glutamina em macrófagos e linfócitos. Enzimas estão indicadas como: 1. glutaminase; 2. aspartato aminotransferase; 3. enzimas da metade esquerda do ciclo de Krebs; 4. malato desidrogenase NAD-dependente; 5. enzima málica; 6. PEP carboxicinase; 7. piruvato cinase; 8. desidrogenase láctica. NAD = dinucleótido de nicotinamida e adenina; PEP = fosfoenolpiruvato. Modificada de Calder<sup>39</sup>.

## ■ Metabolismo da glutamina no fígado

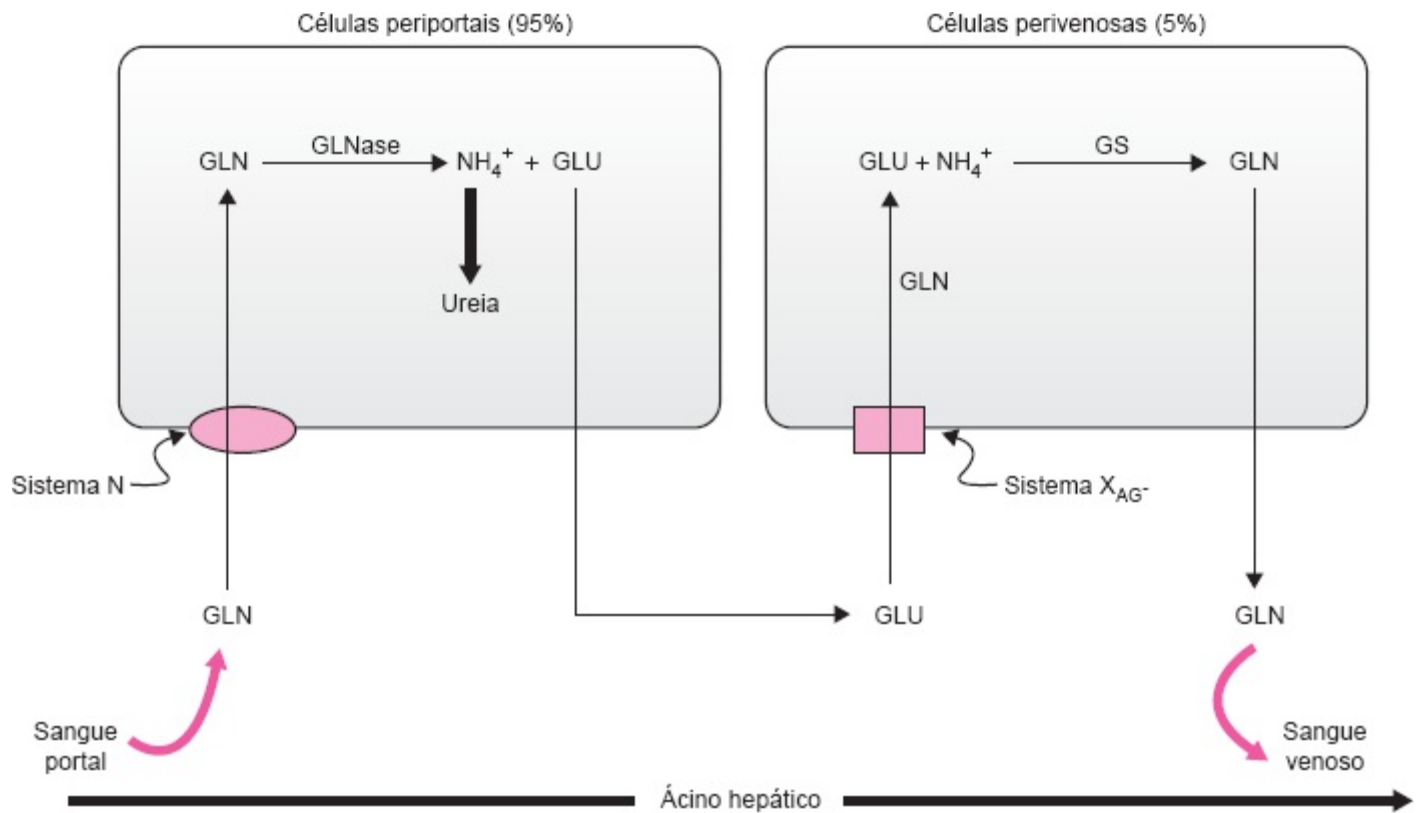
Em condições fisiológicas, a glutamina não parece ser um importante substrato energético para os hepatócitos. Porém, as concentrações plasmáticas de glutamina (500 a 750  $\mu\text{mol}/\ell$ ) são homeostaticamente mantidas, em significativa parte, pelo fígado. Desse modo, o fígado participa ativamente da síntese e/ou da degradação de glutamina e esses processos estão diretamente relacionados à compartimentalização do metabolismo desse aminoácido no tecido hepático, que é dependente da região anatômica estudada nesse órgão<sup>37</sup>.

O sangue portal inicialmente entra em contato com hepatócitos periportais, os quais contêm a enzima glutaminase e as enzimas do ciclo da ureia, que catalisam a hidrólise da glutamina para formação de glutamato e amônia e a síntese de ureia, respectivamente. A amônia que escapa dessa região é captada por hepatócitos perivenosos, que contêm a enzima glutamina sintetase, a qual realiza a síntese de glutamina a partir de amônia e glutamato em uma reação dependente de ATP. Essa divisão de trabalho permite ao fígado funcionar como um tecido de captação ou síntese de glutamina, dependendo da necessidade global do organismo (Figura 25.8)<sup>6,22</sup>.

Portanto, as enzimas glutaminase periportal e glutamina sintetase perivenosa operam simultaneamente no tecido hepático, resultando em um ciclo intercelular, com consumo de glutamina na região periporta e síntese deste aminoácido na região perivenosa, sendo o saldo destes o fator determinante do fluxo hepático de glutamina<sup>3,4</sup>.

## ■ Metabolismo da glutamina no rim

A presença da enzima glutaminase no rim permite que a glutamina seja hidrolisada gerando glutamato e amônia. A utilização de glutamina direcionada à produção de amônia nos rins inicia-se pela captação deste aminoácido por transportadores específicos localizados tanto na membrana apical quanto na membrana basolateral das células tubulares. A maior parte das reações metabólicas da glutamina nos rins ocorre nas mitocôndrias, uma vez que a enzima glutaminase está localizada no interior dessas organelas<sup>22</sup>.



**Figura 25.8** Ciclo intercelular da glutamina (GLN) no fígado. Hepatócitos periportais expressam a glutaminase (GLNase) e as enzimas do ciclo da ureia e hepatócitos perivenosos expressam a enzima glutamina sintetase (GS). A glutamina é transportada ativamente para o interior do tecido hepático via sistema N e a captação de glutamato (GLU) é mediada, predominantemente, pelo sistema  $X_{AG}^-$ . Em células periportais, a glutaminase é ativada pela amônia, o que permite que esta enzima controle o fluxo relacionado ao ciclo da ureia. A glutamina sintetase também atua como um “sequestrador” de amônia, uma vez que converte amônia em glutamina, prevenindo, deste modo, a toxicidade da amônia.  $NH_4^+$  = amônio. Modificada de Labow e Souba<sup>22</sup>.

A captação de glutamina pelos rins e o fluxo de glutamina para o interior mitocondrial de células proximais aumentam em situações de acidose metabólica e este aumento está associado à grande demanda renal de glutamina para a eliminação de amônia pela urina. A amônia formada no rim a partir da hidrólise da glutamina escapa das células do túbulo renal por um processo de difusão passiva e une-se a prótons  $H^+$  formando íons amônio ( $NH_4^+$ ). A perda de íons hidrogênio auxilia na manutenção do equilíbrio acidobásico, que pode ser alterado em situações como jejum prolongado e exercício físico intenso e prolongado<sup>44</sup>.

## ■ Metabolismo da glutamina no exercício físico

Os efeitos do exercício sobre o metabolismo da glutamina não estão totalmente esclarecidos na literatura. Fatores como intensidade e duração do exercício, estado nutricional dos indivíduos e diferenças no tempo de coleta de sangue, forma de estocagem de amostras de plasma e técnica bioquímica de medida da concentração de glutamina ocasionam dados equivocados e contraditórios<sup>19</sup>.

Durante o período inicial do exercício, há o aumento de 1 a 3 vezes da captação de glutamato a partir da circulação sanguínea pela célula muscular e de 2 a 9 vezes da liberação de glutamina e alanina em comparação ao estado de repouso. O glutamato tem papel central nas reações de transaminação, podendo ser captado pela célula muscular a partir do plasma ou obtido por meio

do catabolismo proteico intramuscular e da transaminação de ACR<sup>45</sup>. Alternativamente, o glutamato pode representar uma fonte de amônia por meio da reação catalisada pela enzima glutamato desidrogenase, em que a desaminação oxidativa gera amônia e  $\alpha$ -cetoglutarato. Na reação catalisada pela enzima glutamina sintetase, o glutamato reage subsequentemente com amônia para formar glutamina<sup>29,34,46</sup>. Desse modo, durante o exercício, a formação e a liberação de glutamina a partir do músculo ativo evitam o aumento da concentração de amônia livre intramuscular proveniente da desaminação de aminoácidos e do monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*)<sup>33,46</sup>. Os esqueletos de carbono para a síntese de glutamina são principalmente derivados dos seis aminoácidos metabolizados no músculo esquelético (leucina, isoleucina, valina, aspartato, asparagina e glutamato) e também a partir do glicogênio muscular ou glicose<sup>30,47</sup>.

Estudos *in vivo* com humanos têm demonstrado que o exercício de alta intensidade e curta duração aumenta a concentração de glutamina no plasma, sendo inicialmente constatada uma liberação acelerada deste aminoácido a partir da musculatura esquelética e um consequente aumento da glutaminemia (Quadro 25.2).

Babij *et al.*<sup>57</sup> observaram aumento de 575  $\mu\text{mol}/\ell$  durante o repouso para 734  $\mu\text{mol}/\ell$  durante o exercício a 100% do consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  máx), enquanto Eriksson *et al.*<sup>46</sup> relataram aumento da glutaminemia de 538  $\mu\text{mol}/\ell$  no início do exercício para 666  $\mu\text{mol}/\ell$  após 45 min de exercício em cicloergômetro a 80% do  $\text{VO}_2$  máx. Esses resultados são sustentados por Katz *et al.*<sup>49</sup>, que verificaram elevação da concentração de glutamina no plasma de 555 para 699  $\mu\text{mol}/\ell$  após 4 min de exercício em cicloergômetro a 100% do  $\text{VO}_2$  máx.

QUADRO 25.2		Alteração da concentração plasmática de glutamina em relação a várias formas de exercício.			
Referência	Tipo de exercício	N	População	Concentração plasmática de glutamina pré- exercício ( $\mu\text{mol}/\ell$ )	Concentração plasmática de glutamina pós-exercício ( $\mu\text{mol}/\ell$ )
Rennie <i>et al.</i> <sup>48</sup>	Ciclismo, 225 min (50% $\text{VO}_2$ máx)	4	Ativos e saudáveis	557	Após: 470 2 h após: 391 4,5 h após: 482
Eriksson <i>et al.</i> <sup>46</sup>	Ciclismo incremental, 45 min (80% $\text{VO}_2$ máx)	11	Ativos e saudáveis	538	666
	Ciclismo até		Ativos e		

Katz <i>et al.</i> <sup>49</sup>	exaustão (100% VO <sub>2</sub> máx)	8	Ativos e saudáveis	555	699
Parry-Billings <i>et al.</i> <sup>50</sup>	Maratona	22	Treinados	592	495
	Corrida 30 km	12	Treinados	641	694
	Ciclismo (73% VO <sub>2</sub> máx)	4	Treinados	641	615
	Sprints (10 × 6 s)	10	Ativos e saudáveis	556	616
Sewell <i>et al.</i> <sup>51</sup>	Corrida (20 km/h) até exaustão	9	Ativos e saudáveis	662	757
Lehmann <i>et al.</i> <sup>52</sup>	Ultratriatlo	9	Atletas	468	30 min após: 318
Keast <i>et al.</i> <sup>53</sup>	Corrida (esteira); 15 × 1 min (120% VO <sub>2</sub> máx)	5	Treinados	630	Dia 11: 328
Rohde <i>et al.</i> <sup>54</sup>	Triatlo	8	Treinados	468	2 h após: 318
Castell e Newsholme <sup>55</sup>	Maratona	12	Ativos e saudáveis	571	462
Rohde <i>et al.</i> <sup>56</sup>	3 séries de exercício (60, 45, 30 min) a 75% VO <sub>2</sub> máx, separadas por 2 h de intervalo	8	Ativos e saudáveis	508	2 h após a última série: 402
Rohde <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Maratona	8	Ativos e saudáveis	647	1,5 h após: 470

VO<sub>2</sub> máx = consumo máximo de oxigênio.

Segundo Hood e Terjung<sup>34</sup>, esse aumento da concentração plasmática de glutamina está relacionado ao aumento da síntese de amônia intramuscular durante o exercício que, juntamente com o glutamato, na reação catalisada pela enzima glutamina sintetase, forma glutamina. O aumento da concentração intramuscular de amônia durante o exercício de alta intensidade e curta duração é decorrente da desaminação do AMP para monofosfato de inosina (IMP, *inosine monophosphate*)<sup>19</sup>. Além disso, a ocorrência de hemoconcentração também representa um fator

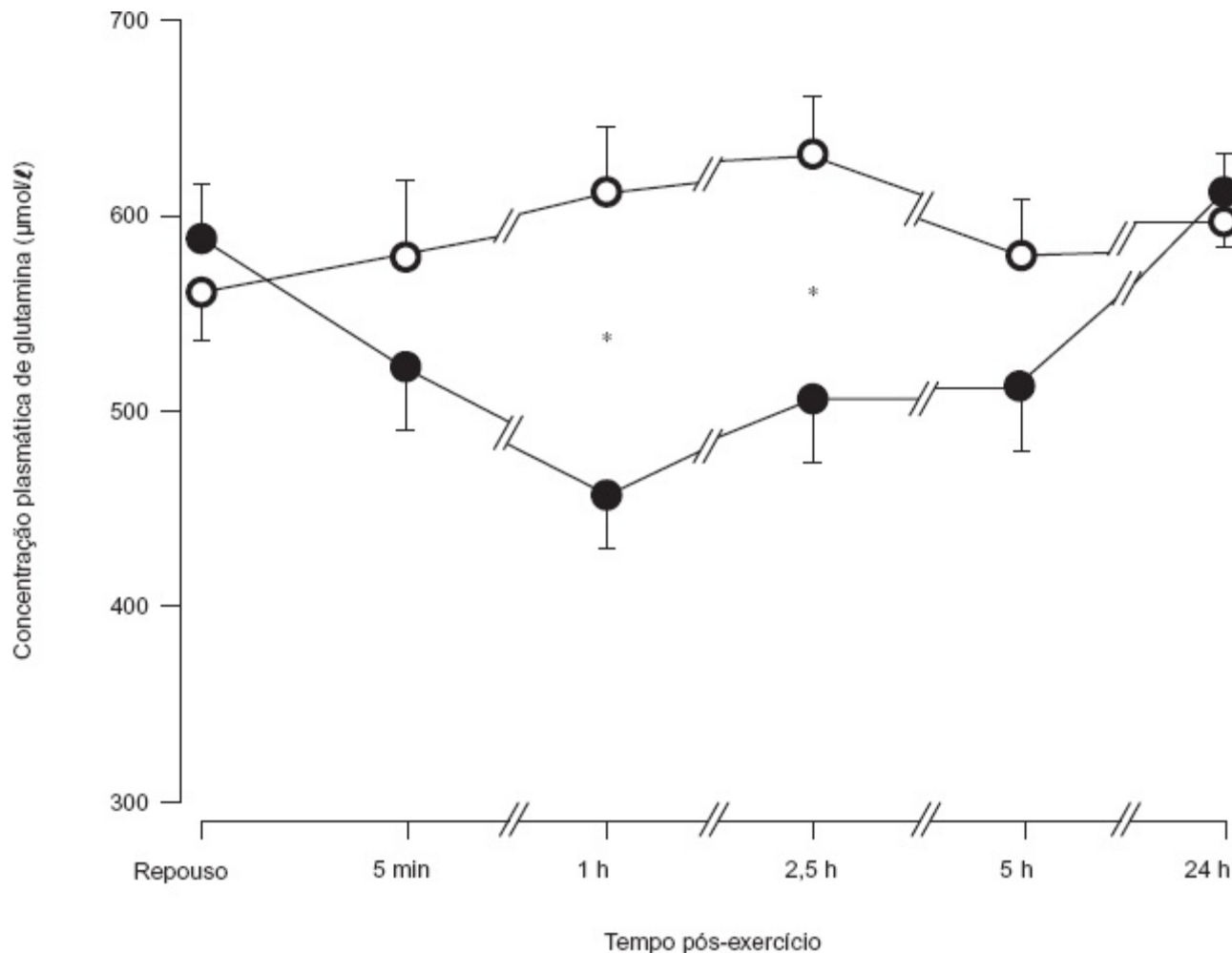


relevante no aumento da concentração plasmática de glutamina durante o exercício intenso<sup>51</sup>.

Contudo, subsequente redução da concentração plasmática de glutamina tem sido observada quando o exercício é prolongado e exaustivo (ver Quadro 25.2)<sup>41</sup>. Rennie *et al.*<sup>48</sup> observaram diminuição da concentração plasmática de glutamina de 557  $\mu\text{mol}/\ell$  no repouso para 470  $\mu\text{mol}/\ell$  imediatamente após 225 min de ciclismo a 50% do  $\text{VO}_2$  máx. Nesse mesmo estudo, também foi observado declínio da concentração plasmática de glutamina para 391  $\mu\text{mol}/\ell$ , 2 h após o término do exercício. Segundo Parry-Billings *et al.*<sup>50</sup>, após uma maratona, as concentrações plasmáticas de glutamina diminuíram de 600  $\mu\text{mol}.\ell^{-1}$  para 500  $\mu\text{mol}.\ell^{-1}$  entre os atletas estudados. Atletas participantes de ultratriatlo apresentaram diminuição da concentração de glutamina no plasma de 468  $\mu\text{mol}.\ell^{-1}$  para 318  $\mu\text{mol}.\ell^{-1}$ , 30 min após o término da prova<sup>52</sup>. Em outro estudo<sup>58</sup>, realizado com 18 homens saudáveis, os quais pedalarão durante 3 h a 55% do  $\text{VO}_2$  máx, foi verificada diminuição de 23% da concentração plasmática de glutamina 1 h após o término do exercício (580  $\mu\text{mol}/\ell$  [pré-exercício] para 447  $\mu\text{mol}/\ell$  [1 h pós-exercício]) (Figura 25.9). Todavia, quando esses indivíduos foram submetidos a um teste de exaustão (ciclismo), que foi realizado em intensidade correspondente a 80% do  $\text{VO}_2$  máx, com tempo médio de tolerância ao esforço de 38 min, não se observou alteração da concentração plasmática de glutamina entre os valores pré-exercício e aqueles observados durante o período de recuperação pós-exercício<sup>58</sup>.

O exercício prolongado acarreta também diminuição da concentração intramuscular de glutamina. Rennie *et al.*<sup>48</sup> observaram diminuição de 34% da concentração de glutamina muscular em humanos imediatamente após uma sessão de exercício com duração de 225 min (50% do  $\text{VO}_2$  máx). Em outro estudo<sup>59</sup>, ratos submetidos ao exercício de natação, com sobrecarga de 6% do peso corporal, visando impor um exercício intenso, apresentaram diminuição de 25% da concentração de glutamina no músculo gastrocnêmio. Dohm *et al.*<sup>60</sup> observaram redução da concentração de glutamina no músculo gastrocnêmio de 15% e 19% em ratos após 2 h de natação ou corrida até a exaustão, respectivamente.

Diante desses fatos, poder-se-á questionar quais os mecanismos que acarretam a diminuição das concentrações de glutamina plasmática e muscular durante e após o exercício físico prolongado. Dentre os possíveis mecanismos relacionados, observa-se que durante o exercício físico prolongado ocorre o aumento da concentração do hormônio cortisol, que estimula tanto o efluxo de glutamina muscular quanto a captação de glutamina pelo fígado. Desse modo, a maior oferta de glutamina no fígado, aliada à diminuição dos estoques de glicogênio hepático e ao aumento da concentração de cortisol, promovem maior estímulo da neoglicogênese hepática a partir do aminoácido glutamina<sup>61,62</sup>.



**Figura 25.9** Alterações na concentração plasmática de glutamina em 18 voluntários do gênero masculino após 3 h de ciclismo em uma intensidade correspondente a 55% do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx) (círculos fechados) e após exercício até a exaustão a 80% do VO<sub>2</sub> máx (círculos abertos). O tempo médio ( $\pm$  erro-padrão médio) de tolerância ao esforço no exercício executado a 80% do VO<sub>2</sub> máx foi de  $38 \pm 9$  min. \*  $p < 0,05$  entre as intensidades de exercício. Modificada de Robson *et al.*<sup>58</sup>.

Outro mecanismo implicado na diminuição da glutaminemia durante o exercício físico prolongado refere-se ao aumento da concentração de lactato sanguíneo, que altera o pH do sangue (acidose metabólica) e, conseqüentemente, acarreta maior captação de glutamina pelos rins. A eliminação de íons  $H^+$  pelos rins envolve o fornecimento de amônia oriunda da glutamina. A amônia oriunda da glutamina escapa das células do túbulo renal por um processo de difusão passiva e une-se a prótons  $H^+$ , formando íons amônio ( $NH_4^+$ ). A perda de íons hidrogênio auxilia na manutenção do equilíbrio acidobásico<sup>19,44</sup>. Além desses fatos, segundo Mackinnon e Hooper<sup>62</sup>, o aumento da captação de glutamina por células do sistema imune, principalmente quando ativadas, pode colaborar para a diminuição da concentração plasmática de glutamina induzida pelo exercício físico.

Em conclusão, o aumento da concentração plasmática de glutamina durante e imediatamente após o exercício de alta intensidade e curta duração pode ser explicado pela ocorrência de hemoconcentração e pelo aumento da amoniogênese a partir da desaminação do AMP para IMP. Por outro lado, durante o período de recuperação após uma sessão de exercício intenso e prolongado, a diminuição da concentração plasmática de glutamina está relacionada principalmente ao aumento da captação deste aminoácido por outros tecidos (fígado, rins, leucócitos), que supera a taxa de liberação de glutamina a partir do músculo esquelético, a qual é

estimulada pelo cortisol, alternativamente pela diminuição da síntese e/ou alteração no transporte cinético desse aminoácido, resultando em diminuição do efluxo de glutamina pelo músculo<sup>19</sup>.

Além dos efeitos do exercício agudo sobre o metabolismo da glutamina, observa-se que o treinamento provoca aumento relativo da concentração de glutamina de repouso em atletas, quando comparada a valores clinicamente normais ou àqueles de não atletas. Contudo, a concentração plasmática de glutamina pode diminuir significativamente durante períodos de treinamento intenso ou em atletas com síndrome de *overtraining*<sup>40,52,53,62</sup>.

### **Glutamina, exercício físico e dieta**

Além das concentrações plasmática e tecidual de glutamina serem afetadas pelo exercício agudo ou treinamento, a dieta pode alterar também estas concentrações, de acordo com a proporção e a quantidade de cada macronutriente oferecido previamente à realização do exercício físico.

Zanker *et al.*<sup>63</sup> estudaram o efeito de uma sessão de exercício exaustivo aliado à manipulação dietética sobre as concentrações plasmáticas de glutamina. Inicialmente, os indivíduos foram submetidos a um protocolo (exercício e dieta) visando à depleção dos estoques de glicogênio corporal. Os participantes foram submetidos a dois testes, envolvendo ambos 14 h de jejum e uma sessão de corrida com duração de 60 min a 75% do VO<sub>2</sub> máx. O primeiro grupo permaneceu em jejum, enquanto o outro ingeriu uma refeição rica em carboidratos (CHO) (80% de CHO, 10% de proteína e 10% de lipídios), 3 h antes da realização do exercício. A concentração plasmática de glutamina não foi alterada pelo exercício no grupo em jejum, contudo, o grupo alimentado apresentou aumento significativo da concentração plasmática de glutamina em resposta ao exercício. Apesar da concentração de glicogênio não ter sido determinada, os autores sugerem que o aumento da disponibilidade de glicogênio, após o consumo da refeição rica em carboidratos, estimulou a síntese e a liberação de glutamina pelo músculo esquelético<sup>63</sup>.

Gleeson *et al.*<sup>64</sup> verificaram que o consumo de uma dieta com baixa concentração de CHO (7%), administrada durante 3 dias, previamente a uma sessão de exercício em cicloergômetro (60 min a 70% do VO<sub>2</sub> máx), foi associado a menor concentração de glutamina em repouso em relação ao grupo com ingestão normal de CHO. Os indivíduos submetidos a dietas com baixo teor de CHO demonstraram diminuição significativa da concentração plasmática de glutamina aos 150 min pós-exercício em relação ao grupo com dieta normal. Dentre as possíveis causas desses resultados citadas pelos autores, destacam-se:

- A ocorrência de acidose metabólica em repouso em indivíduos submetidos a dietas com baixo teor de CHO, fato este que promove o aumento da captação de glutamina pelos rins, o que visa à manutenção do equilíbrio acidobásico, ao mesmo tempo que diminui a concentração plasmática de glutamina
- A utilização da glutamina como precursor neoglicogênico no fígado, em situações de baixa ingestão de CHO
- A menor liberação de glutamina pelo tecido muscular durante o exercício, em razão de a concentração de glicogênio estar diminuída<sup>64</sup>.

Muitos atletas são incentivados e convencidos de que o aumento do consumo de proteínas na dieta propicia melhora de *performance*. Contudo, o excesso de proteína na dieta pode ser tão

prejudicial para o metabolismo da glutamina quanto a deficiência de proteína. Greenhaff *et al.*<sup>65</sup> demonstraram que uma dieta com concentrações elevadas de proteína (24%) e extremamente baixas de CHO (3%), consumida durante 4 dias, acarretou diminuição de aproximadamente 25% das concentrações plasmática e muscular de glutamina. Blanchard *et al.*<sup>47</sup> investigaram se a manipulação dietética (45% de CHO ou 70% de CHO) e o exercício de alta intensidade durante 3 dias consecutivos influenciariam as concentrações plasmática e muscular de glutamina. O grupo com 70% de CHO na dieta apresentou concentração de glutamina no plasma significativamente superior em relação ao grupo com 45% de CHO durante os 3 dias consecutivos de exercícios de alta intensidade, enquanto a concentração de glutamina no tecido muscular não diferiu significativamente entre os grupos estudados. Tanto Greenhaff *et al.*<sup>65</sup> quanto Blanchard *et al.*<sup>47</sup> sugerem que dietas com baixa concentração de CHO e concomitante aumento da ingestão de proteínas induzem à acidose metabólica, o que acarreta aumento da captação renal de glutamina visando à manutenção do equilíbrio acidobásico e subsequente diminuição da concentração plasmática de glutamina.

Kingsbury *et al.*<sup>66</sup> verificaram a relação entre a concentração plasmática de glutamina, a fadiga crônica e a ingestão de proteína em atletas de elite em três situações, ou seja, durante um período de treinamento intenso, que antecedia os jogos olímpicos de 1992; durante o período de treinamento leve pós-competição; e após a ingestão adicional de 20 a 30 g de proteína por dia, na forma de alimentos – por exemplo, carnes, queijos – durante um período de 3 semanas. Durante a fase que antecedia o período de competições, observou-se que 11 atletas apresentaram infecção e sintomas de fadiga, concomitantes à diminuição da concentração de glutamina no plasma (inferior a 450  $\mu\text{mol}/\ell$ ). Desses atletas, oito continuavam a apresentar baixa concentração plasmática de glutamina durante a fase pós-competição. Por meio da ingestão adicional de 20 a 30 g de proteína, durante 3 semanas, observou-se aumento da concentração plasmática de glutamina (53%) e diminuição substancial da concentração plasmática de glutamato. Dentre os dez atletas que consumiram a suplementação proteica, seis aumentaram a intensidade de treinamento durante as 3 semanas de intervenção nutricional<sup>66</sup>.

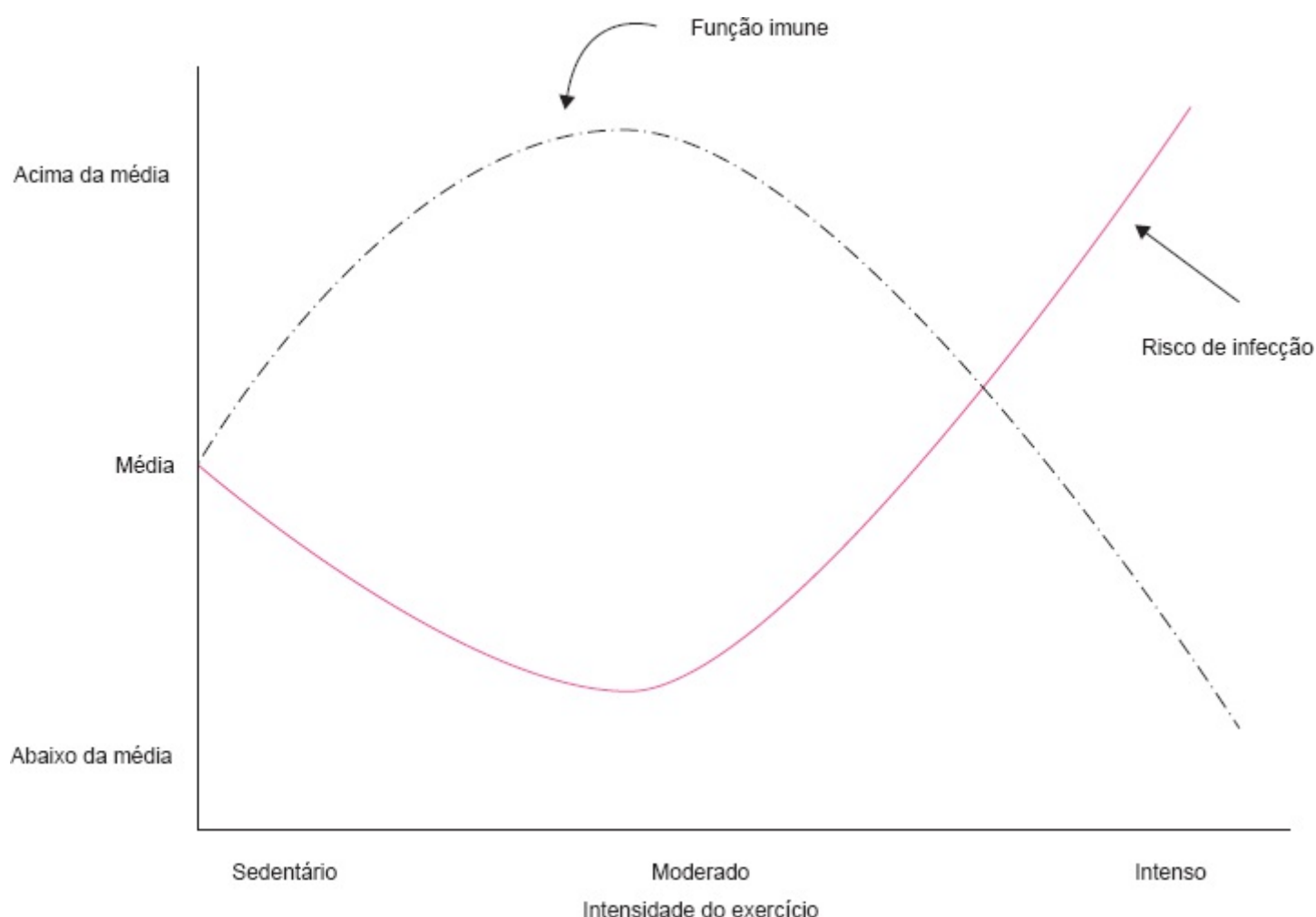
Em relação à ingestão de proteínas, é fundamental ressaltar que os aminoácidos de cadeia ramificada, oriundos do processo de digestão e absorção de proteínas, podem atuar como precursores na síntese de glutamina muscular. Esses aminoácidos fornecem grupamentos amino em reações de transaminação, as quais acarretam na formação de glutamato, que, posteriormente, na reação catalisada pela enzima glutamina sintetase, participa da síntese de glutamina<sup>67</sup>. Além disso, tem sido sugerido que os ACR representam um dos fatores que regulam a síntese do neurotransmissor serotonina no sistema nervoso central<sup>68</sup>.

A diminuição da concentração plasmática de glutamina em atletas que apresentam fadiga crônica e aumento da incidência de infecções pode ocorrer porque o volume de treinamento excede a capacidade de tolerância ao esforço pelo atleta. Diversos mecanismos têm sido sugeridos para explicar essa situação, tais como aumento da concentração de glicocorticoides, que diminuem a concentração de glutamina muscular; diminuição da concentração de glutamina como uma consequência de lesão mitocondrial de células musculares; aumento da taxa de utilização de glutamina por outros tecidos (fígado, rins), preferivelmente à diminuição da síntese de glutamina; e diminuição da ingestão de proteínas, que pode alterar os estoques de glutamina<sup>44</sup>.

### **Glutamina, exercício e sistema imune**

A imunologia do exercício é atualmente uma área ativa de pesquisa, que tem verificado os efeitos dos exercícios agudo e crônico sobre as alterações em diversas variáveis do sistema imune. O estudo do efeito do exercício sobre o sistema imune é de grande importância, devido ao crescente número de relatos relacionando doenças infecciosas e redução de desempenho em atletas, principalmente quando estes estão engajados em treinamentos exaustivos<sup>69</sup>.

Estudos recentes sugerem que exercícios de intensidade moderada podem diminuir a frequência de infecções, enquanto o exercício intenso e prolongado pode conduzir à situação oposta, que tem sido descrita pela curva em J (Figura 25.10)<sup>70</sup>. Após o exercício intenso e prolongado, uma momentânea supressão parcial de diversos parâmetros da imunocompetência de atletas pode ser demonstrada, caracterizando este período como uma “janela aberta” para a invasão de microrganismos<sup>33</sup>. Os estudos que relatam efeitos imunológicos “cl clinicamente” benéficos, a partir do exercício moderado (a primeira parte da curva em J), demonstram redução do risco de infecções do trato respiratório superior (ITRS); a segunda parte da curva em J mostra que o exercício que excede o nível moderado está associado a aumento do risco para ITRS, sendo este superior em relação ao risco de pessoas sedentárias<sup>33,70</sup>.



**Figura 25.10** A “hipótese do J invertido”. Modificada de Woods *et al.*<sup>70</sup>.

Dentre as alterações na função imune induzidas pelo exercício exaustivo, destacam-se: diminuição da atividade de neutrófilos, prejuízo da síntese de anticorpos, redução da concentração sanguínea e salivar de anticorpos, diminuição da atividade citolítica de NK, declínio do número de linfócitos T circulantes por 3 a 4 h após o exercício, redução da



capacidade proliferativa de linfócitos estimulados por mitógenos e alterações substanciais na concentração de citocinas pós-exercício, incluindo aumento de cerca de 100 vezes na síntese de IL-6 aliado à elevação da produção de mediadores anti-inflamatórios<sup>71</sup>. Essas alterações são transitórias e a maioria destas retorna aos valores basais dentro de algumas horas após o término do exercício. Contudo, existem algumas alterações na resposta imune de atletas que persistem por período de tempo maior. O sistema imune inato parece responder diferentemente ao estresse crônico induzido pelo exercício intenso, com a atividade da célula NK tendendo a ser elevada, enquanto a função de neutrófilos é reduzida. Por outro lado, o sistema imune adaptativo é pouco influenciado pelo treinamento exaustivo<sup>72</sup>. Apesar desses fatos, o significado clínico de tais alterações ainda permanece para ser elucidado.

O exercício físico influencia o sistema imune por meio de alterações circulatórias (hemodinâmicas) e liberação de cortisol e catecolaminas. Além disso, a modulação da resposta imune mediada pelo exercício pode estar ligada a fatores metabólicos, tais como a concentração plasmática de glutamina<sup>50,73</sup>. Em relação à glutamina, verifica-se que o músculo esquelético é o principal tecido envolvido na produção e na liberação desse aminoácido para a circulação sanguínea, ao mesmo tempo que este tecido tem papel fundamental na manutenção do processo de utilização da glutamina em células do sistema imune. Consequentemente, a atividade do músculo esquelético pode diretamente influenciar o sistema imune<sup>41</sup>.

Assim, tem sido estudada a hipótese de que, durante o exercício intenso e prolongado, a demanda sobre o músculo esquelético e outros órgãos por glutamina é aumentada, acarretando diminuição do fornecimento desse aminoácido para as células do sistema imune, o que temporariamente afeta a sua funcionalidade<sup>1</sup>. Desse modo, fatores que direta ou indiretamente influenciam a síntese e a liberação de glutamina poderiam influenciar a imunocompetência. Aliado a esse fato, verifica-se que a concentração plasmática e tecidual de glutamina diminui significativamente após o exercício intenso e prolongado, fato este que tem sido sugerido como um possível mecanismo de imunossupressão<sup>54,74,75</sup>. Contudo, outros estudos são necessários para validar a hipótese que o declínio na função imune seja causado pela diminuição na concentração plasmática de glutamina.

## Glutamina e overtraining

Atletas treinam de maneira exaustiva para otimizar sua *performance*. Inerente a todos os programas de treinamento é a aplicação do princípio de sobrecarga progressiva, que implica carga de trabalho acima do nível considerado confortável, o que visa maximizar a capacidade atlética. Infelizmente, há uma tênue linha entre a melhora e o prejuízo do desempenho. A associação entre um programa exaustivo de treinamento com insuficiente período de recuperação e o prejuízo da *performance* caracteriza a síndrome de *overtraining*. Além do prejuízo da *performance*, que representa o critério universal associado ao *overtraining*, outros sinais/sintomas estão presentes, tais como fadiga generalizada, depressão, dores musculares e articulares e perda de apetite<sup>76,77</sup> (maiores detalhes, ver Capítulo 5.3 – *Overtraining*).

Estudos sugerem que a diminuição da concentração de glutamina pode acompanhar ou preceder a síndrome de *overtraining* em atletas. Parry-Billings *et al.*<sup>50</sup> observaram diminuição significativa da concentração plasmática de glutamina em atletas de elite (corredores, nadadores, remadores) que apresentaram sintomas de *overtraining* (0,51 mmol/l), em comparação a indivíduos submetidos a um programa de treinamento adequado com exercícios sucedidos de períodos



suficientes de recuperação (0,58 mmol/ℓ) e a corredores sem finalidade competitiva (0,664 mmol/ℓ). Kingsbury *et al.*<sup>66</sup> observaram que atletas de elite que demonstraram sinais e sintomas de fadiga crônica durante a fase de treinamento também apresentaram concentração de glutamina plasmática abaixo dos valores normais.

Rowbottom *et al.*<sup>40</sup> analisaram diversos parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos em 10 atletas com *overtraining*. A concentração de glutamina plasmática foi o único parâmetro determinado que apresentou diminuição acentuada, sendo esta 30% menor nos atletas com síndrome de *overtraining*. Corroborando esse estudo, Keast *et al.*<sup>53</sup> verificaram que um período de 10 dias de treinamento intenso provocou diminuição de 50% na concentração de glutamina no plasma em relação àquela observada antes do início do treinamento (de 0,63 para 0,328 mmol/ℓ), aliada à diminuição do desempenho entre os indivíduos estudados, fato este indicativo de *overtraining*. Essa diminuição da glutaminemia também se manteve abaixo do valor inicial durante os primeiros 4 dias do período de recuperação, retornando somente aos valores normais a partir do quinto dia dessa fase. Os autores sugerem que a diminuição da glutaminemia não constitui a causa primária da síndrome de *overtraining*, mas alterações na concentração plasmática de glutamina podem representar um excelente indicador desta síndrome.

Segundo Smith e Norris<sup>44</sup>, é possível que a diminuição da glutaminemia e os sintomas relacionados à síndrome de *overtraining* possam ser explicados pelo estado catabólico relacionado com a inflamação sistêmica. Esses sintomas incluem taxa metabólica elevada, equilíbrio nitrogenado negativo, diminuição da massa corporal magra e gorda e aumento da produção de ácido úrico, da diurese, da sede e da ingestão de líquidos.

## ► Exercício físico e suplementação com glutamina

Diversos estudos têm demonstrado a capacidade da suplementação oral aguda com glutamina de aumentar a glutaminemia, tanto na sua forma livre como na de dipeptídio. Segundo Castell e Newsholme<sup>71</sup>, a ingestão oral aguda de L-glutamina dissolvida em água na dose de 0,1 g/kg de massa corporal, ou uma dose única de 5 g, aumentou em 100% a concentração de glutamina no plasma 30 min após a ingestão, e a glutaminemia retornou aos valores basais 2 h pós-suplementação. Ziegler *et al.*<sup>78</sup> verificaram que a administração oral aguda de L-glutamina aumentou a concentração plasmática de glutamina entre 30 e 45 min após a ingestão, e a glutaminemia retornou para valores próximos aos basais 90 a 120 min depois da ingestão oral. Klassen *et al.*<sup>18</sup> observaram que a suplementação aguda com 20 g do dipeptídio L-alanil-L-glutamina aumentou em 140% a concentração de glutamina no plasma em relação à concentração basal 30 min pós-suplementação, retornando ao valor basal 120 min após a ingestão.

Estudos com administração oral aguda de L-glutamina demonstraram que o aumento dose-dependente da concentração de glutamina no plasma indica que a principal fração de glutamina administrada é supostamente metabolizada pelas células da mucosa intestinal, embora via enteral represente um meio eficiente de aumentar a concentração de glutamina na circulação periférica. *In vivo*, aproximadamente 50% da glutamina absorvida no lúmen intestinal é subsequentemente metabolizada no intestino e no fígado<sup>11,78</sup>.

Considerando a capacidade da suplementação oral com glutamina de promover o aumento da concentração plasmática deste aminoácido, ainda que transitoriamente, diversos estudos buscam investigar o seu possível papel em relação a imunocompetência, *performance*, força e ressíntese

## ■ Exercício, suplementação com glutamina e sistema imune

Castell *et al.*<sup>74</sup> verificaram os efeitos da suplementação oral de glutamina sobre a incidência de infecções em atletas. O grupo de atletas estudado era composto de ultramaratonistas, maratonistas, corredores de média distância (participantes de provas de 10 km) e remadores. O grupo placebo recebeu uma solução de maltodextrina e o grupo suplementado, uma solução de glutamina (5 g em 330 mL de água) imediatamente e 2 h após o término da competição ou sessão de treinamento intenso. Os atletas receberam questionários para relatarem a ocorrência de infecções durante 7 dias após o término da prova. No grupo suplementado com glutamina ( $n = 72$ ), apenas 19% relataram algum tipo de infecção naquele período. Dentre os atletas que receberam o placebo ( $n = 79$ ), 51% apresentaram algum tipo de infecção no mesmo período. Embora a incidência de infecção tenha aumentado em ambos os grupos, os autores concluíram que a suplementação de glutamina durante as primeiras 2 h pós-exercício diminuiu a ocorrência de infecções na semana posterior ao evento.

Em outro estudo, Castell e Newsholme<sup>55</sup> verificaram significativo aumento da contagem total de leucócitos imediatamente após o exercício exaustivo, seguido da diminuição na contagem de linfócitos. A administração oral de solução contendo 5 g de glutamina em 330 mL de água mineral, realizada imediatamente após o exercício, acarretou maior razão de linfócitos T  $CD4^+ : CD8^+$  em relação ao grupo placebo 1 h após o término do exercício. Aliado a esse fato, Calder<sup>39</sup> observou que a diminuição da concentração plasmática de glutamina apresentou forte correlação positiva com a redução do número de células T  $CD4^+$  após um período de 8 semanas de treinamento anaeróbico.

Outros autores<sup>79</sup> verificaram o efeito da suplementação crônica com glutamina adicionada à ração sobre a resposta imune em ratos submetidos ao exercício em esteira. A concentração de glutamina plasmática estava significativamente diminuída no grupo-controle treinado, imediatamente após o último dia de treinamento (20 m/min, 60 min), diferentemente do grupo suplementado, que apresentou manutenção da glutaminemia quando comparado ao grupo-controle em repouso. A proliferação de linfócitos e a síntese de IL-2 diminuíram significativamente no grupo-controle treinado, enquanto estes parâmetros foram mantidos no grupo suplementado, imediatamente após o exercício. Os autores concluíram que a suplementação com glutamina evitou a diminuição da resposta proliferativa de linfócitos induzida pelo exercício, devido ao aumento da captação e à utilização de glutamina por linfócitos como substrato energético e para biossíntese de nucleotídeos.

Contudo, outros estudos relacionados à suplementação com glutamina demonstraram pouco ou nenhum efeito positivo sobre a imunocompetência de indivíduos submetidos a treinamento exaustivo ou exercício intenso e prolongado.

A suplementação com quatro doses de L-glutamina (100 mg/kg de massa corporal) administradas aos 0, 30, 60 e 90 min após uma maratona manteve a concentração de glutamina plasmática próxima aos valores pré-exercício, porém, não teve efeito sobre a resposta proliferativa de linfócitos, a atividade de células *killer* ativadas por linfocinas e sobre as alterações induzidas pelo exercício na concentração e porcentagem de algumas subpopulações de leucócitos<sup>42</sup>.

O efeito da suplementação com glutamina sobre a diminuição da funcionalidade de linfócitos induzida pelo exercício exaustivo também foi investigado em atletas após exercício em cicloergômetro (2 h a 75% do  $\text{VO}_2$  máx)<sup>80</sup>. A suplementação oral com glutamina durante e 2 h após o término do exercício evitou o declínio da concentração de glutamina no plasma pós-exercício, mas não teve efeito sobre a atividade de células NK e células *killer* ativadas por linfocinas, sobre a proliferação de linfócitos T e sobre a concentração de catecolaminas, hormônio do crescimento, insulina e glicose. Apesar desses resultados, observou-se que a neutrocitose induzida pelo exercício foi menos pronunciada no grupo suplementado com glutamina, mas é provável que esse resultado não tenha qualquer significado clínico relevante<sup>80</sup>.

Rohde *et al.*<sup>56</sup> verificaram o efeito da suplementação com glutamina sobre alterações do sistema imune induzidas pelo exercício. Oito indivíduos saudáveis realizaram uma série de três exercícios no cicloergômetro durante 60, 45 e 30 min com intensidade de 75% do  $\text{VO}_2$  máx, separados por 2 h de intervalo. Os indivíduos foram suplementados com glutamina (100 mg de glutamina/kg de massa corporal) 30 min antes do final do exercício, imediatamente e 2 h após o término de cada sessão de exercício. A concentração plasmática arterial de glutamina diminuiu de  $508 \pm 35 \mu\text{M}$  (pré-exercício) para  $402 \pm 38$  (2 h após a última série de exercícios) no grupo placebo, enquanto esta concentração aumentou acima dos valores pré-exercício no grupo suplementado com L-glutamina. O número de linfócitos circulantes e a resposta proliferativa de linfócitos diminuíram 2 h após a primeira e a segunda séries, respectivamente, enquanto a atividade de células *killer* ativadas por linfocinas declinou 2 h após o término da terceira sessão. A suplementação com glutamina *in vivo* não influenciou essas alterações da resposta imune pós-exercício, apesar da manutenção da glutaminemia acima dos valores pré-exercício. Igualmente, a suplementação com glutamina por meio da ração, durante 1 semana, em ratos submetidos ao treinamento de baixa intensidade, demonstrou não alterar a atividade citolítica de células *natural killer*<sup>81</sup>.

Uma possível relação entre a diminuição da glutaminemia e a concentração de imunoglobulina A (IgA) salivar pós-exercício intenso e prolongado é proposta por alguns pesquisadores. Krzywkowski *et al.*<sup>82</sup> investigaram essa relação em atletas submetidos a uma sessão de exercício em cicloergômetro por 2 h (75% do  $\text{VO}_2$  máx) e suplementados durante e 2 h após o exercício com L-glutamina (17,5 g), proteína (68,5 g) ou placebo. A concentração plasmática de glutamina diminuiu em 15%, 2 h após o término do exercício no grupo placebo, enquanto esta diminuição foi evitada nos grupos suplementados com glutamina e proteína. Contudo, nenhum dos suplementos foi eficaz em evitar a diminuição da concentração e liberação de IgA salivar induzida pelo exercício.

Estudos recentes comprovam que neutrófilos consomem glutamina ativamente e, em função disto, Walsh *et al.*<sup>83</sup> investigaram a influência da suplementação oral com glutamina sobre a desgranulação e o *burst* oxidativo de neutrófilos estimulados após uma sessão de exercício por 2 h (60% do  $\text{VO}_2$  máx) em indivíduos treinados. A suplementação com glutamina foi administrada durante e após o término do exercício, contudo, nenhum dos parâmetros de funcionalidade de neutrófilos foi alterado por essa intervenção nutricional.

Além da suplementação com glutamina, outros nutrientes têm sido utilizados visando à manutenção da glutaminemia e da imunocompetência em atletas submetidos a exercícios exaustivos. Sendo assim, Bacurau *et al.*<sup>84</sup> verificaram o efeito da suplementação com carboidratos (solução a 10%, com 95% de polímeros de glicose e 5% de frutose), 1 g/kg/h, sobre a concentração plasmática de glutamina e a imunocompetência em ciclistas que pedalarão em uma

velocidade que correspondia a 90% daquela obtida no limiar anaeróbico metabólico. Os atletas pedalarão durante 20 min e descansaram por 20 min, sendo este protocolo repetido 6 vezes. A suplementação com carboidratos acarretou manutenção da glutaminemia. Além disso, os resultados demonstraram que, diferentemente da maioria dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação com glutamina sobre a imunocompetência de atletas, a suplementação com carboidratos evitou a diminuição da proliferação de linfócitos, da síntese *in vitro* de citocinas e da glicemia e o aumento da concentração sérica de cortisol.

A glutamina é sintetizada a partir do grupo amino de aminoácidos de cadeia ramificada e precursores de cadeia de carbono, incluindo aminoácidos, glicogênio e glicose<sup>64</sup>. Desse modo, Bassit *et al.*<sup>73</sup> avaliaram o efeito da suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada sobre a resposta imune e a glutaminemia em triatletas. Os autores verificaram que a suplementação com ACR manteve a concentração plasmática de glutamina em triatletas após a realização de um triatlo olímpico (natação, 1,5 km; ciclismo, 40 km; e corrida, 10 km). Além disso, a suplementação evitou a diminuição da resposta proliferativa de linfócitos e da síntese de IL-1.

## ■ Exercício, suplementação com glutamina e ressíntese de glicogênio

Outro objetivo da suplementação com glutamina refere-se ao possível papel deste aminoácido sobre a ressíntese de glicogênio muscular e hepático. A síntese tanto de glicogênio hepático quanto muscular é estimulada por mecanismos relacionados ao aumento do volume celular – que são independentes da alteração da captação de glicose sanguínea. Considerando que a captação de glutamina (soluto) pela célula acarreta concomitante captação de água, é provável que esse aminoácido favoreça a ressíntese de glicogênio no período pós-exercício. Além disso, a glutamina pode promover aumento do volume celular em razão de sua captação muscular ser dependente de sódio. O aumento do volume celular também atua na modulação da atividade da enzima glicogênio sintetase, provavelmente como resultado da estimulação da atividade da enzima glicogênio sintetase fosfatase (Figura 25.11)<sup>85</sup>.

Além disso, a glutamina pode fornecer a sua cadeia de carbonos para a ressíntese de glicogênio, desde que este aminoácido entre no ciclo de Krebs, na forma de 2-oxoglutarato e, por ação da enzima málica, o malato então formado seja convertido em fosfoenolpiruvato. As demais reações que caracterizam a neoglicogênese acarretam o surgimento de glicose-6-fosfato que, especificamente no tecido muscular, não é transformada em glicose livre, devido à ausência da enzima glicose-6-fosfatase. Desse modo, a maior disponibilidade de glicose-6-fosfato estimularia a atividade da enzima glicogênio sintetase (ver Figura 25.11). Contudo, evidências desse fenômeno ainda não foram obtidas<sup>37</sup>.

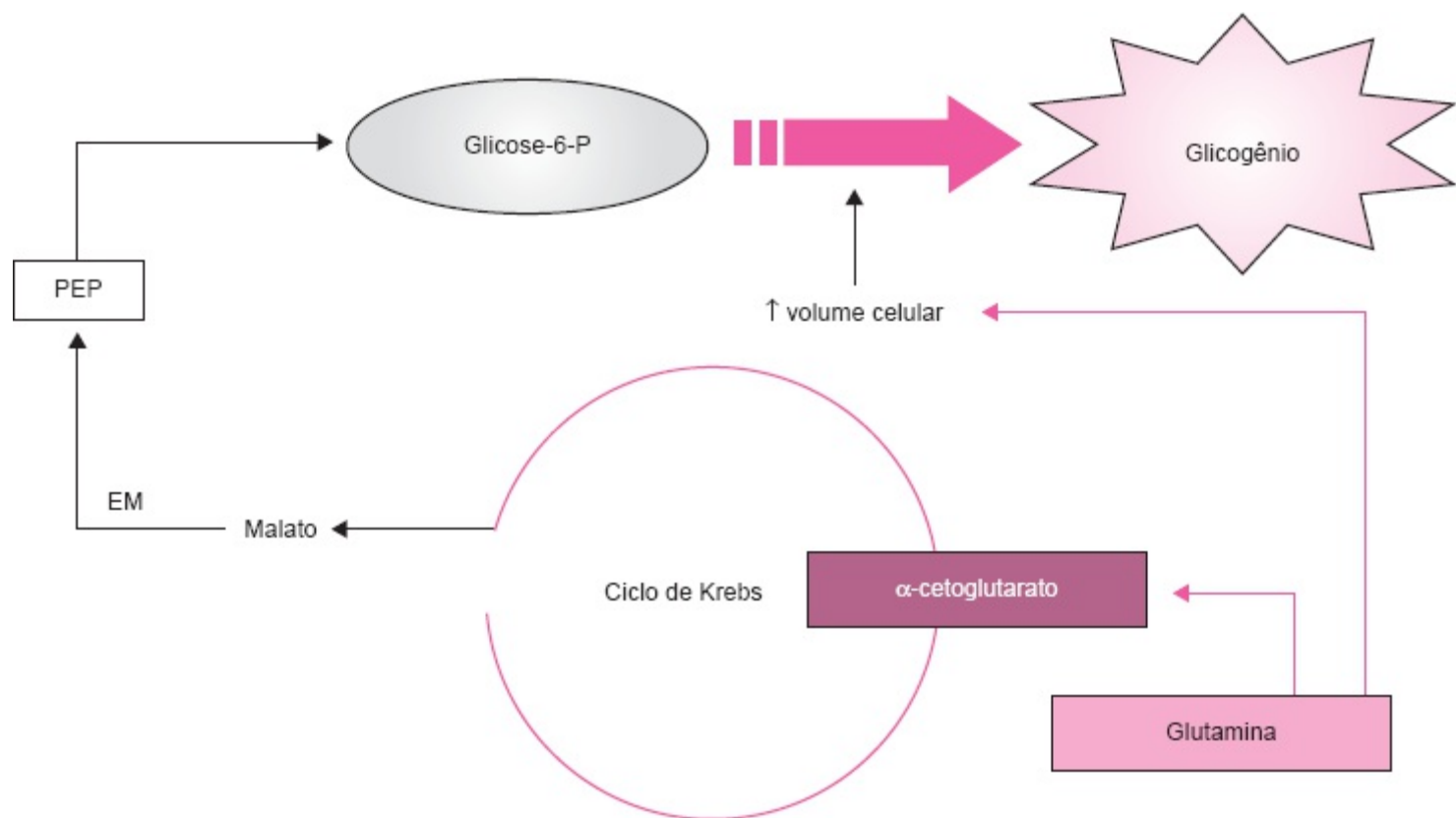
Bowtell *et al.*<sup>86</sup> verificaram o efeito da suplementação oral com 8 g de glutamina em 330 mL de água sobre a glutaminemia e a concentração de glicogênio muscular após um protocolo de exercício exaustivo, que induziu a depleção dos estoques de glicogênio. A suplementação aumentou a concentração plasmática de glutamina durante o período de recuperação em 46%, sugerindo que uma proporção substancial da glutamina administrada oralmente escapou da utilização por parte das células da mucosa intestinal e da captação pelo rim e pelo fígado. Aliada a esse resultado, a ingestão de glutamina estimulou a ressíntese de glicogênio muscular durante o período de recuperação. Contudo, esse efeito sobre a ressíntese de glicogênio muscular foi similar aos resultados obtidos com a ingestão oral de uma solução de polímeros de glicose (18,5%).

Além disso, os autores observaram um possível aumento dos estoques de glicogênio hepático aliado ao aumento do conteúdo de glicogênio muscular, quando os indivíduos foram suplementados com uma solução contendo polímeros de glicose (18,5%) juntamente com 8 g de glutamina.

Corroborando esse estudo, Van Hall *et al.*<sup>87</sup> investigaram o efeito da ingestão oral de glutamina livre (0,3 g/kg de massa corporal), hidrolisado de proteína de trigo (26% de glutamina) e hidrolisado de proteína do soro de leite (6,6% de glutamina), sendo estas três soluções administradas juntamente com glicose (0,8 g/kg de massa corporal) e comparadas à solução-controle que continha apenas glicose. As soluções foram ingeridas 15 min após uma sessão de exercício exaustivo e também 1 e 2 h do período de recuperação. A taxa de ressíntese de glicogênio muscular não diferiu entre os quatro testes (Figura 25.12 *A* e *B*), no entanto, a solução com glutamina livre aumentou 2 vezes a concentração plasmática de glutamina durante a recuperação, enquanto nenhuma alteração foi observada com as soluções com hidrolisados proteicos e uma diminuição de 20% na concentração de glutamina no plasma ocorreu com a ingestão da solução-controle.

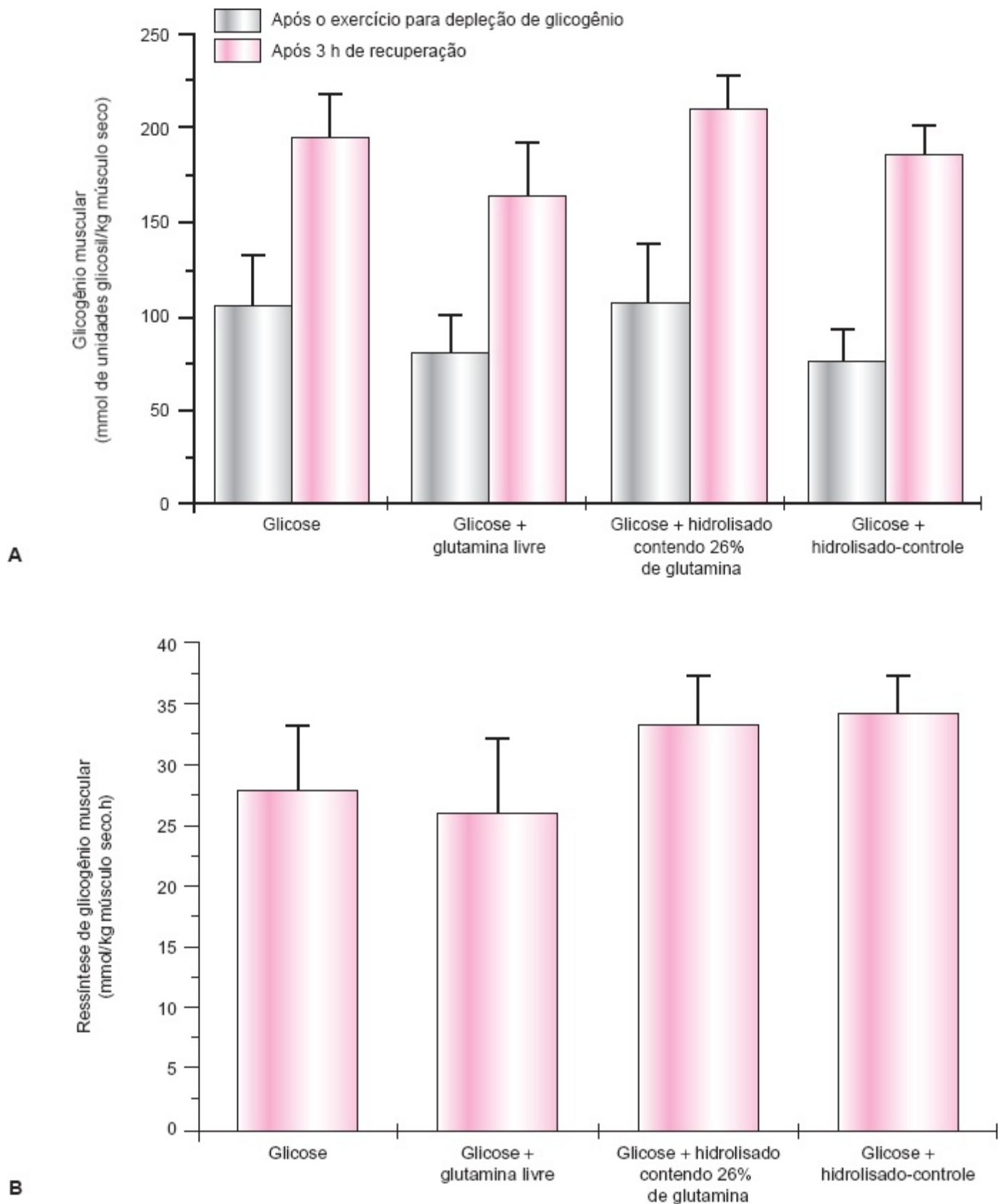
## ■ Exercício, suplementação com glutamina e performance

Outro possível papel da suplementação com glutamina refere-se à capacidade deste aminoácido aumentar a concentração intramuscular de intermediários do ciclo de Krebs (anaplerose), durante os primeiros minutos do exercício e, conseqüentemente, aumentar a capacidade de geração de energia pela via oxidativa, atuando deste modo sobre a *performance* de atletas. Essa hipótese foi investigada por meio da suplementação com glutamina (0,125 g/kg de massa corporal), que foi administrada 1 h antes de uma sessão de exercício em cicloergômetro a 70% do  $\text{VO}_2$  máx. A suplementação promoveu o aumento do *pool* de intermediários do ciclo de Krebs após 10 min de exercício, provavelmente devido à entrada de  $\alpha$ -cetoglutarato provindo da glutamina. Contudo, não houve alteração da capacidade de *endurance*, que foi avaliada a partir da concentração de fosfocreatina depletada ou acúmulo de lactato, o que sugere que a concentração de intermediários do ciclo de Krebs não limita o fluxo deste ciclo. Todavia, a escolha de um protocolo de exercício mais intenso talvez seja necessária para demonstrar tal limitação<sup>88</sup>.



**Figura 25.11** Possíveis efeitos da glutamina na ressíntese de glicogênio<sup>20</sup>. EM = enzima málica; PEP = fosfoenolpiruvato.





**Figura 25.12 A e B.** Conteúdo de glicogênio e taxa de ressíntese de glicogênio muscular durante o período de recuperação a partir de exercício (ciclismo) intenso. Após o exercício, que depletou o conteúdo de glicogênio muscular, os indivíduos receberam (15 min, 1 e 2 h pós-exercício) bebidas contendo 0,8 g de glicose/kg de peso; 0,8 g de glicose/kg de peso + 0,3 g de glutamina livre/kg de peso; 0,8 g de glicose/kg de peso + 0,3 g de hidrolisado de proteína de trigo contendo 26% de glutamina/kg de peso; e 0,8 g de glicose/kg de peso + 0,3 g de hidrolisado de proteína do soro do leite contendo 6,6% de glutamina/kg de peso. A taxa de ressíntese de glicogênio não diferiu entre as quatro intervenções nutricionais<sup>87</sup>.

Dentre os suplementos que atuam no desempenho físico, podem-se citar aqueles que influenciam o equilíbrio acidobásico, desde que aumentem a capacidade tamponante do sangue e tecidos em situações de acidose decorrentes do exercício de alta intensidade, o que pode ser constatado pelo aumento da concentração de lactato concomitante à elevação da concentração de íons  $H^+$ . A suplementação com 2 g de glutamina promoveu aumento da concentração plasmática de íons bicarbonato ( $HCO_3$ ) em indivíduos saudáveis após um período absorptivo de 90 min<sup>86</sup>. Além disso, tem sido proposto que a glutamina altera o equilíbrio acidobásico por meio do aumento da retenção de  $HCO_3$  no rim<sup>44</sup>.

Desse modo, Haub *et al.*<sup>89</sup> verificaram o efeito da suplementação com glutamina em relação ao equilíbrio acidobásico e à *performance* em indivíduos treinados submetidos a cinco sessões de exercício em cicloergômetro a 100% do  $VO_2$  máx. Contudo, os autores verificaram que a ingestão aguda de glutamina (0,03 g/kg de massa corporal) não alterou tanto a capacidade tamponante sanguínea quanto o tempo de tolerância ao esforço físico.

Recentemente, Antonio *et al.*<sup>90</sup> verificaram o efeito da suplementação com glutamina sobre o aumento de *performance* em praticantes de levantamento de peso, que ingeriram solução de glutamina (0,2 g/kg de massa corporal), glicina (0,2 g/kg de massa corporal) ou placebo. O protocolo de exercício foi realizado 1 h após a administração das suplementações, não sendo observada nenhuma diferença quanto ao número médio de repetições realizadas em exercícios de *leg press* (200% da massa corporal) ou *bench press* (100% da massa corporal) entre os grupos estudados. Esses resultados indicam que a ingestão aguda de glutamina não aumenta o desempenho de praticantes de levantamento de peso.

## ► Considerações finais

Estudos recentes relacionados ao metabolismo e à bioquímica da glutamina fornecem dados convincentes para sua reclassificação como um aminoácido condicionalmente essencial. A suplementação de glutamina em atletas após exercícios exaustivos ou durante períodos de treinamento intenso pode exercer efeitos benéficos sobre o sistema imune, o músculo esquelético e a regulação do metabolismo de carboidratos. Entretanto, outros estudos são necessários para esclarecer totalmente o papel da suplementação desse aminoácido no campo da nutrição esportiva.

Diversos autores têm sugerido que a concentração de glutamina possa representar um marcador bioquímico de *overtraining*. Contudo, considerando que a glutaminemia é influenciada por exercício, estado nutricional, dieta, infecção e trauma físico, é importante que pesquisadores estejam atentos a esses fatores no momento de incluir a concentração plasmática de glutamina como um dos parâmetros de avaliação de atletas com síndrome de *overtraining*.

## ► Referências bibliográficas

1. Hiscock N, Pedersen BK. Exercise-induced immunodepression-plasma glutamine is not the link. *Journal of Applied Physiology*. Sep., 2002;93:813-22.
2. Eagle H, Oyama VI, Levy M. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *The Journal of Biological Chemistry*. 1955;218:607-17.
3. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutrition Reviews*. 1990;48:297-309.

4. Moskovitz B, Katz Y, Singer P et al. Glutamine metabolism and utilization: relevance to major problems in health care. *Pharmacological Research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1994;30:61-71.
5. Young VR, Ajami AM. Glutamine: the emperor or his clothes? *The Journal of Nutrition*. 2001;131:2449-59.
6. Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1990;14:40-4.
7. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2000;36:201-12.
8. Souba WW. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1993;4:2-9.
9. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Dec., 1975;171:662-72.
10. Darmaun D, Just B, Messing B et al. Glutamine metabolism in healthy adult men: response to enteral and intravenous feeding. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;59:1395-402.
11. Déchelotte P, Darmaun D, Rongier M et al. Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *American Journal Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1991;260:G677-82.
12. Salloum RM, Souba WW, Fernandez A et al. Dietary modulation of small intestinal brush border membrane vesicles of rats. *The Journal of Surgical Research*. 1990;48:635-8.
13. Minami H, Morse EL, Adibi SA. Characteristics and mechanism of glutamine-dipeptide absorption in human intestine. *Gastroenterology*. 1992;103:3-11.
14. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition*. 2006;22:564-71.
15. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-alanyl-L-glutamine rats. *Nutrition Research*. 2004;24:261-70.
16. Adibi SA. The oligopeptide transporter (pept-1) in human intestine: biology and function. *Gastroenterology*. 1997;113:332-40.
17. Herzog B, Frey B, Pogan K et al. *In vitro* peptidase activity of rat mucosa cell fractions against glutamine-containing dipeptides. *Journal of Nutrition Biochemistry*. 1996;7:135-41.
18. Klassen P, Mazariegos M, Solomons NW et al. The pharmacokinetic responses of humans to 20 g of alanyl-glutamine dipeptide differ with the dosing protocol but not with gastric acidity or in patient with acute dengue fever. *The Journal of Nutrition*. 2000;170:177-82.
19. Walsh NP, Blannin AK, Robson PJ et al. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. *Sports Medicine*. Sep. 1998;26:177-91.
20. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. *Nutrire*. 2003;25:87-112.
21. Neu J, Shenoy V, Chakrabarti R. Glutamine nutrition and metabolism: where do we go from here? *The FASEB Journal*. 1996;10:829-37.
22. Labow BI, Souba WW. Glutamine. *World Journal of Surgery*. 2000;24:1503-13.
23. Labow BI, Souba WW, Abcouwer SF. Glutamine synthetase expression in muscle is regulated by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 1999;276:E1136-E1145.
24. Antonio J, Street C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1999;24:1-14.
25. Koyama K, Kaya M, Tsujita J et al. Effects of decrease plasma glutamine concentrations on peripheral lymphocyte proliferation in rats. *European Journal of Applied Physiology*. 1998;77:25-31.
26. Scheppach W, Loges C, Bartram P et al. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal

- proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology*. 1994;107:29-434.
27. Rogero MM. Efeitos do exercício e da suplementação com L-glutamina e L-alanil-L-glutamina sobre as concentrações de glutamina no plasma, músculo e fígado em ratos. São Paulo, 2002, 120p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
  28. Rogero MM, Tirapegui J. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. *J Metab Nutr*. 2003;7:106-17.
  29. Wagenmakers AJM. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exercise and Sport Science Review*. 1998;26:287-314.
  30. Goldberg AL, Chang TW. Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Federation Proceedings*. 1978;37:2301-7.
  31. Newsholme P, Curi R et al. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 1999;10:316-24.
  32. Griffiths RD. The evidence for glutamine use in the critically-ill. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60:403-10.
  33. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. *Sports Medicine*. 1999;27:73-80.
  34. Hood DA, Terjung RL. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. *Sports Medicine*. 1990;9:23-35.
  35. Hood DA, Terjung RL. Endurance training alters alanine and glutamine release from muscle during contractions. *FEBS Letters*. 1994;340:287-90.
  36. Souba WW, Herskowitz K, Salloum RM et al. Gut glutamine metabolism. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1990;14:45-50.
  37. Curi R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint; 2000 (264 p.).
  38. Rogero MM. Sistema imune na prática esportiva. *Revista Nutrição, Saúde e Performance*. 2005;1:16-24.
  39. Calder PC. Fuel utilization by cells of the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1995;54:65-82.
  40. Rowbottom DG, Keast D, Goodman C et al. The haematological, biochemical profile of athletes suffering from the overtraining syndrome. *European Journal of Applied Physiology*. 1995;70:502-9.
  41. Newsholme EA et al. Glutamine metabolism in different tissues. Its physiological and pathological importance: perspectives in Clinical Nutrition. Munich: John M. Kinney e Peggy R. Borum; 1989.
  42. Rohde T, Asp S, MacLean DA et al. Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine: an intervention study. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1998;78:448-53.
  43. Parry-Billings M, Leighton B, Dimitriadis G et al. Skeletal muscle glutamine metabolism during sepsis in the rat. *The International Journal of Biochemistry*. 1989;21:419-23.
  44. Smith DJ, Norris SR. Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:684-9.
  45. Rogero MM, Tirapegui J. Glutamina e atividade física. In: Tirapegui J. *Nutrição, metabolismo e suplementação na prática esportiva*. São Paulo: Atheneu; 2005. Cap. 14, p. 163-74.
  46. Eriksson LS, Broberg S, Björkman O et al. Ammonia metabolism during exercise in man. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 1985;5:325-36.
  47. Blanchard MA, Jordan G, Desbrow B et al. The influence of diet and exercise on muscle and plasma glutamine concentrations. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001;33:69-74.
  48. Rennie MJ, Edwards RH, Krywawych S et al. Effect of exercise on protein turnover in man. *Clinical Science*. 1981;61:627-39.
  49. Katz A, Broberg S, Sahlin K et al. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in

- man. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 1986;6:365-79.
50. Parry-Billings M, Budgett R, Koutedakis Y et al. Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992;24:1353-8.
51. Sewell DA, Gleeson M, Blannin AK. Hyperammonaemia in relation to high-intensity exercise duration in man. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1994;69:350-64.
52. Lehmann M, Huonker M, Dimeo F et al. Serum amino acid concentrations in nine athletes before and after the 1993 Colmar Ultra Triathlon. *International Journal of Sports Medicine*. 1995;16:155-9.
53. Keast D, Arstein D, Harper W et al. Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence on the immune system. *The Medical Journal of Australia*. 1995;162:15-8.
54. Rohde T, Arstein D, Harper W et al. The immune system and serum glutamine during a triathlon. *European Journal of Applied Physiology*. 1996;74:428-34.
55. Castell LM, Newsholme EA. The effect of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition*. 1997;13:738-42.
56. Rohde T, MacLean DA, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998;30:856-62.
57. Babij P, Matthews SM, Rennie MJ. Changes in blood ammonia, lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *European Journal of Applied Physiology*. 1983;50:405-11.
58. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP et al. Effect of exercise intensity and duration on plasma glutamine responses following exercise and the time course of recovery in physically active men. *The Journal of Physiology*. 1998;506:118P-9.
59. Christophe J, Winand J, Kutzner R. et al. Amino acid levels in plasma, liver, muscle, and kidney during and after exercise in fasted and fed rats. *American Journal of Physiology Legacy Content*. 1971;221:453-7.
60. Dohm GL, Beecher GR, Warren RQ. Influence of exercise on free amino acid concentrations in rat tissues. *Journal of Applied Physiology*. 1981;50:41-4.
61. Bishop NC, Blannin AK, Walsh NP et al. Nutritional aspects of immunosuppression in athletes. *Sports Medicine*. 1999;28:151-76.
62. Mackinnon LT, Hooper SL. Plasma glutamine and upper respiratory tract infection during intensified training in swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1996;28:285-90.
63. Zanker CL, Swaine IL, Castell LM et al. Responses of plasma glutamine, free tryptophan and branched-chain amino acids to prolonged exercise after a regime designed to reduce muscle glycogen. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1997;75:543-8.
64. Gleeson M, Blannin AK, Walsh NP et al. Effect of low- and high-carbohydrates diets on the plasma glutamine and circulating leukocyte responses to exercise. *International Journal of Sport Nutrition*. 1998;8:49-59.
65. Greenhaff PL, Gleeson M, Maughan RJ. The effects of diet on muscle pH and metabolism during high intensity exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 1988;57:531-9.
66. Kingsbury KJ, Kay L, Hjelm M. Contrasting plasma free amino acid patterns in elite athletes: association with fatigue and infection. *British Journal of Sports Medicine*. 1998;32:25-33.
67. Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF et al. Branched-chain amino acid supplementation and immune response of long-distance athletes. *Nutrition*. 2002;18:376-9.
68. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:317-31.
69. Shewchuck LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary l-glutamine supplementation reduces the growth of the Morris hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. *The Journal of Nutrition*. 1997;127:158-66.

70. Woods JA, Davis JM, Smith JA et al. Exercise and cellular innate immune function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1999;31:57-66.
71. Castell LM, Newsholme EA. Glutamine and the effects of exhaustive exercise upon the immune response. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1998;76:524-32.
72. Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *British Journal Sports Medicine*. 2000;34:246-51.
73. Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF et al. The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:1214-9.
74. Castell LM, Poortmans JR, Newsholme EA. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1996;73:488-90.
75. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG et al. Efeito da suplementação com L-alanil-L-glutamina sobre a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio em ratos submetidos ao treinamento intenso. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2002;38:487-97.
76. Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J. Aspectos neuroendócrinos e nutricionais em atletas com overtraining. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2005;49:359-68.
77. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina e exercício. *Nutrição em Pauta*. 2003;11:34-40.
78. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1990;14:137-46.
79. Moriguchi S, Miwa H, Kishino Y. Glutamine supplementation prevents the decrease of mitogen response after a treadmill exercise in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 1995;41:115-25.
80. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K et al. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2001;281:C1259-65.
81. Hewchuck LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary l-glutamine does not improve lymphocyte metabolism or function in exercise-trained rats. *Medicine and Science in Sports Exercise*. 1997;29:474-81.
82. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K et al. Effect of glutamine supplementation and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *Journal of Applied Physiology*. 2001;91:832-8.
83. Walsh NP, Blannin AK, Bishop NC et al. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophils lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *International Journal of Sports Nutrition and Exercise Metabolism*. 2000;10:39-50.
84. Bacurau RFP, Bassit RA, Sawada L et al. Carbohydrate supplementation during exercise and the immune response of cyclists. *Clinical Nutrition*. 2002;21:423-9.
85. Varnier M, Leese GP, Thompson J et al. Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 1995;269:E309-15.
86. Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML et al. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1999;86:1770-7.
87. Van Hall G, Saris WH, Van de Schoor PA et al. The effect of free glutamine and peptide ingestion on the rate of muscle glycogen resynthesis in man. *International Journal of Sports Medicine*. 2000;21:25-30.
88. Bruce M, Constantin-Teodosiu D, Greenhaff PL et al. Glutamine supplementation promotes anaplerosis but not oxidative energy delivery in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2001;280:E669-75.
89. Haub MD, Potteiger JA, Nau KL et al. Acute l-glutamine ingestion does not improve maximal effort exercise. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 1998;38:240-4.
90. Antonio J, Sanders MS, Kalman D et al. The effects of high-dose glutamine ingestion on weightlifting performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2002;16:157-60.





# Ácido $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato | Efeito da Suplementação no Treinamento Físico

Cristiane Curci Cesar



## ► Introdução

A utilização de suplementos nutricionais, inicialmente destinada aos atletas de alto nível, difundiu-se e tornou-se um verdadeiro modismo entre os praticantes de atividade física que almejam resultados rápidos e, até mesmo, “milagrosos”. Vários fatores podem ter contribuído para isso: o avanço da tecnologia de produção, a facilidade de aquisição, as formas de apresentação variadas (cápsulas, *shakes*, barras etc.), sabores mais agradáveis e diversidade de nutrientes e/ou suplementos disponíveis. A maioria dos suplementos estudados e pesquisados é de hiperproteicos, merecendo destaque, por décadas, os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR; leucina, isoleucina e valina) com possíveis efeitos anabólicos e/ou anticatabólicos. Nos últimos 15 anos, um metabólito da leucina – o  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB) – tem sido muito pesquisado nas áreas clínica e esportiva sob a hipótese de que os resultados encontrados nos estudos envolvendo a suplementação de leucina se devem, realmente, ao HMB. Ressalta-se que mesmo diante de benefícios comprovados pela literatura, a prescrição de suplementos – por profissional legalmente habilitado – deve ser precedida de embasamento científico, conhecimento de legislações vigentes e da regulamentação do órgão sanitário, bem como de avaliação nutricional individualizada.

## ► **$\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato: definição e metabolismo**

O HMB é um metabólito da leucina, aminoácido de cadeia ramificada<sup>1,2</sup>.

O suprimento do aminoácido leucina para o tecido é dependente de fontes proteicas exógenas e endógenas. O corpo sintetiza, aproximadamente, 0,3 a 1 g de HMB ao dia, relativamente pouca produção, dependendo, principalmente, da quantia de HMB das fontes alimentares, tais como *grapefruit*, alguns tipos de peixe (peixe-bagre) e leite materno<sup>3</sup>.

Estudos em animais indicam que aproximadamente 5% da oxidação de leucina são convertidos em HMB via  $\alpha$ -cetoisocaproato<sup>1</sup> (KIC). Leucina é transaminada a KIC, tanto no fígado como nas células musculares. A maioria da oxidação do KIC ocorre no fígado, por meio de duas vias: citosólica e mitocondrial. Na mitocôndria do hepatócito, KIC é convertido em isovaleril-coenzima A (Co-A) pela  $\alpha$ -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada. Após várias etapas, há produção de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), catalisada pela HMG-CoA sintetase e, finalmente, acetil-CoA e acetoacetato<sup>1,2</sup>. Na via citosólica, HMB é produzido a partir de KIC por meio da enzima KIC dioxigenase. Esse HMB no citosol é convertido em HMG-CoA, podendo ser utilizado para síntese de colesterol. Estudos evidenciam que o principal destino do HMB é, provavelmente, conversão para HMG-CoA, para biossíntese de colesterol<sup>4</sup>.

HMB produzido no corpo, via KIC, é responsável pela concentração plasmática, que varia de 1 a 4  $\mu$ M, mas pode dobrar após o consumo de leucina. Se a ação observada em animais for similar em humanos, um adulto de 70 kg poderia produzir de 0,2 a 0,4 g de HMB por dia, dependendo do nível de ingestão dietética de leucina<sup>2</sup>. As principais fontes dietéticas de leucina são as fontes proteicas. Há estimativa de que um indivíduo necessitaria de 60 g de L-leucina para produzir 3 g de HMB, a dosagem usual da maioria das pesquisas com suplementação de HMB<sup>5</sup>. O HMB é excretado pela urina. As perdas urinárias são proporcionais aos níveis sanguíneos<sup>2</sup>.

## ► **Suplementação de $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato em treinamento físico**

No Quadro 26.1 estão apresentados vários estudos envolvendo a suplementação de HMB no treinamento físico em seres humanos.

## ► **Efeito anabólico e/ou anticatabólico do $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato: prováveis mecanismos de ação**

Não está elucidada como é a ação do HMB no aumento de força e massa muscular em indivíduos iniciando exercícios resistidos, mas alguns mecanismos foram propostos. Dentre esses, o primeiro é baseado no fato de que o HMB pode reduzir ou suprimir a proteólise muscular que é elevada durante o exercício. O HMB exerceria função na regulação enzimática na cascata de degradação proteica. Pesquisadores<sup>21</sup> avaliaram o mecanismo de atenuação da proteólise muscular em pacientes neoplásicos. O efeito do HMB pode ser comparado com o do ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) pela atenuação do fator de indução da proteólise (PIF, *proteolysis-inducing factor*) na degradação proteica. A degradação proteica induzida pelo PIF resulta em alteração da atividade e da expressão de componentes regulatórios da cascata proteolítica da ubiquitina-proteossoma. O HMB, ao atenuar o PIF, inibiria a via proteolítica ubiquitina-proteossoma. Os autores sugerem que esse mecanismo de ação pode ser extrapolado para outras formas de degradação proteica<sup>21</sup>.

Outro mecanismo relaciona o fato de o HMB ser precursor de colesterol na célula muscular<sup>1,2,6,7</sup>. Nos períodos de rápido crescimento celular ou reconstituição de membranas, como decorrência do treinamento, há aumento da demanda para a síntese de colesterol, consequentemente, o HMG-CoA pode ser insuficiente. A suplementação de HMB forneceria HMG-CoA para a biossíntese de colesterol e reparo das membranas<sup>22</sup>. Essa hipótese foi fundamentada em observações de que o dano muscular foi acentuadamente reduzido quando o HMB foi suplementado na dieta<sup>2</sup>.

Em recente revisão bibliográfica<sup>23</sup>, embasada em vários estudos, postulou-se que a suplementação de HMB envolveria os seguintes mecanismos: regulação positiva da expressão gênica do fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulina-like growth factor I*) nos músculos esqueléticos; estimulação da síntese proteica, pela ativação da via de sinalização mTOR (proteínocinase sensível a estímulos mecânicos, hormonais e nutricionais relacionada com o controle do crescimento celular); e supressão da proteólise pela inibição do sistema ubiquitina-proteossoma.

## ► Considerações finais

A concentração plasmática de HMB aumenta com a suplementação, mas não com a prática do exercício<sup>10</sup> e a partir de um limiar, não determinado, promove excreção urinária. Isso evidencia que quantidades excessivas ao organismo serão eliminadas pelos rins e as implicações disto necessitam ser estudadas por um período prolongado. Em relação às dosagens de nitrogênio ureico urinário e ureia plasmática, estas apresentam-se reduzidas<sup>11,14</sup> com a suplementação, sugerindo que o HMB desempenhe um efeito poupador de nitrogênio<sup>11</sup>. Parâmetros de funções hepática, renal e hematológica não se alteraram com ingestão de até 6 g por dia, durante 8 semanas<sup>24</sup>.

A redução das enzimas creatinofosfocinase (CPK, *creatine phosphokinase*) e desidrogenase láctica (DHL) apoia a hipótese de que a suplementação de HMB minimiza o dano muscular induzido pelo exercício<sup>2,7-9,12</sup>. As evidências acerca dos benefícios ergogênicos da suplementação de HMB ocorrem principalmente em indivíduos iniciando treinamento com exercícios resistidos<sup>5,23,25</sup>. Pesquisadores relatam que os achados inconsistentes em atletas podem ser parcialmente explicados pelo menor grau de dano muscular causado pelo estímulo do exercício nessa população<sup>23</sup>. Também ressaltam que o tipo de contração pode ser um fator determinante nos resultados, pois as excêntricas promovem mais tensão muscular, maximizando a lesão muscular<sup>26,27</sup>. Desse modo, fica claro que as pesquisas na área precisam ter protocolos de treinamento validados, variados e bem descritos nos estudos.

A maioria dos estudos pesquisou a suplementação com 3 g de HMB, mas não chegou a um consenso para a recomendação diária do suplemento. Há de se considerar que apenas um estudo<sup>8</sup>, dos apresentados, utilizou a suplementação em gramatura de HMB/kg de peso corporal ao dia, o que proporcionaria melhor individualização.

Outro fator que merece atenção é o controle ou a avaliação da ingestão alimentar. Os benefícios da suplementação do HMB podem ser subestimados em estudos clínicos que não controlam a dieta ou que o controle/avaliação é realizado por métodos indiretos. A ingestão energética total deficiente de proteínas e carboidratos pode comprometer a síntese proteica e o resultado de ganho de massa livre de gordura e força.

Diante do exposto, conclui-se que novos estudos são necessários para determinar a quantidade necessária que resulte em efeitos – benéficos e adversos – decorrentes da suplementação crônica, uma vez que os estudos ocorreram por curto período (3 a 12 semanas). Além disso, no que diz respeito à prescrição de um suplemento nutricional, cabe, portanto, ao nutricionista uma criteriosa avaliação individualizada. Há também de se considerar que a dieta usual ou prescrita pode atingir as demandas aumentadas pela prática de atividade física, devendo ser sempre preconizada, uma vez que a alimentação proporciona aporte de nutrientes, substâncias bioativas e antioxidantes que não ocorre com a suplementação isolada de um único nutriente/metabólito. Outro fator seria a possibilidade de um *overfeeding* que, possivelmente, causaria efeitos deletérios devido à metabolização e à excreção do excesso. Além disso, o Nutricionista deve estar ciente de quais produtos ou substâncias tiveram sua comercialização e utilizações proibidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, em caso de atletas, também, pelo Comitê Olímpico Internacional.

## QUADRO 26.1

Estudos sobre a suplementação de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato no treinamento físico em seres humanos.

Pesquisadores	Dosagem de HMB/dia e tempo de suplementação		Avaliação e/ou controle da dieta	Exercício físico	Conclusões
Nissen <i>et al.</i> <sup>2</sup> Estudo I	1,5 ou 3 g	3 semanas	Sim	Iniciantes	HMB pode prevenir proteólise e/ou dano muscular induzido pelo exercício e resultar em maiores ganhos na função muscular associado ao treino de exercícios resistidos
Nissen <i>et al.</i> <sup>2</sup> Estudo II	3 g	7 semanas	Não	Treinados	
Kreider <i>et al.</i> <sup>6</sup>	3 ou 6 g	4 semanas	Sim	Atletas	Suplementação de HMB, associada ao treino de exercícios resistidos, não reduziu catabolismo ou alterou composição corporal e força em atletas
Panton <i>et al.</i> <sup>7</sup>	3 g	4 semanas	Não	Treinados e iniciantes	Independentemente do sexo ou do estado de treinamento, HMB pode aumentar a força em MMSS e minimizar dano muscular, associado a um programa de exercícios resistidos
Gallagher <i>et al.</i> <sup>8</sup>	3 ou 6 g	8 semanas	Sim	Iniciantes	3 g de HMB/dia, com exercícios resistidos, demonstraram aumento maior da massa livre de gordura. Altas doses

Gallagher <i>et al.</i> <sup>8</sup>	3 ou 6 g	8 semanas	Sim	Iniciantes	de HMB (acima de 3 g/dia) não promovem força ou ganho de massa livre de gordura
Knitter <i>et al.</i> <sup>9</sup>	3 g	6 semanas	Não	Corredores de longa distância	Suplementação resultou em redução dos níveis séricos de CPK e DHL, reforçando a hipótese de que HMB auxilia na prevenção de dano muscular e proteólise induzidos pelo exercício
Vukovich e Dreifort <sup>10</sup>	3 g	8 semanas	Sim	Ciclistas	Suplementação pode ter efeito positivo na <i>performance</i> devido à alteração no início de acúmulo de lactato sanguíneo
Jowko <i>et al.</i> <sup>11</sup>	3 g ou creatina + 3 g	3 semanas	Sim	Ativos, iniciando exercícios resistidos	Aumento de massa livre de gordura e força foi maior no grupo HMB-creatina, associado a exercícios resistidos, e seus efeitos são aditivos
Crowe <i>et al.</i> <sup>12</sup>	3 g ou 3 g + creatina	6 semanas	Sim	Jogadores de futebol	HMB e HMB-creatina não resultaram em efeitos adversos nos parâmetros laboratoriais avaliados em atletas de alta <i>performance</i> , associados a exercícios resistidos
Ransone <i>et al.</i> <sup>13</sup>	3 g	4 semanas	Sim	Jogadores de futebol	Não houve alteração em composição corporal nem em força muscular com a suplementação associada ao treino de exercícios resistidos
Flakoll <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2 g + arginina + lisina	12 semanas	Sim	Iniciantes	Suplementação altera positivamente parâmetros de funcionalidade, força, MLG e síntese proteica, em idosos
Thomson <sup>15</sup>	3 g	9 semanas	Sim	Treinados	Suplementação, associada ao treino de exercícios resistidos, não resultou em alterações na composição corporal. Porém, houve mudança no percentual de força de repetição máxima para o exercício de extensão da perna
					Suplementação, associada a



Van Someren <i>et al.</i> <sup>16</sup>	3 g + KIC	2 semanas	Não	Iniciantes	sinais e sintomas de danos musculares induzidos pelo exercício e aumentou a força máxima
O'Connor e Crowe <sup>17</sup>	3 g ou 3 g + creatina	6 semanas	Não	Atletas	HMB ou HMB-creatina, associado a programa de exercícios resistidos, não resultou em qualquer efeito ergogênico sobre a força muscular e a resistência em atletas
Lamboleyley <i>et al.</i> <sup>18</sup>	3 g	5 semanas	Sim	Iniciantes	Afetou positivamente a <i>performance</i> aeróbica (consumo máximo de oxigênio) de estudantes, mas não a composição corporal
Thomsom <i>et al.</i> <sup>19</sup>	3 g	9 semanas	Sim	Treinados	Suplementação de HMB, em conjunto com treinamento de exercícios resistidos, fornece incremento de força para a parte inferior do corpo, mas sem efeitos sobre a composição corporal
Muller <sup>20</sup>	3 g	8 semanas	Sim	Ativos	Suplementação, em conjunto com treino de exercícios resistidos, reduziu os marcadores de dano muscular e o percentual de gordura e aumentou a potência muscular

CPK = creatinofosfocinase; DHL = desidrogenase láctica; KIC =  $\alpha$ -cetoisocaproato (metabólito da leucina e precursor do HMB); MLG = massa livre de gordura; MMSS = membros superiores.

## ► Agradecimentos

A Deus, minha família, Alessandro Cesar, dra. Valéria Paschoal, dra. Gabriela Paschoal, dra. Simone Cunha e dra. Juliana Milani.

## ► Referências bibliográficas

1. Van Koering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alfa-ketoisocaproate to beta-hydroxy beta-methylbutyrate *in vivo*. Am J Physiol Endocrinol. 1992;262:27-31.
2. Nissen S, Sharp R, Ratmacher JA et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. J Appl Physiol. 1996;81:2095-104.
3. Schwenk TL, Costley CD. When food becomes a drug: nonanabolic nutritional supplement use in athletes. Am J Sports Med. 2002;30:907-16.

- J Sports Med. 2002;30:907-16.
4. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). J Nutr Biochem. 1997;8:300-11.
  5. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. Nutr Metab. 2008;5:1-17.
  6. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M et al. Effects of calcium beta-hydroxy beta-methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. Int J Sports Med. 1999;20:503-9.
  7. Panton LB, Rathmacher JA, Baier S et al. Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy beta-methylbutyrate (HMB) during resistance training. Nutrition. 2000;16:734-9.
  8. Gallagher PM, Carrithers JA, Godard MP et al. Beta-hydroxy beta-methylbutyrate ingestion, Part I: effects on strength and fat free mass. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:2109-15.
  9. Knitter AE, Panton L, Rathmacher JA et al. Effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on muscle damage after a prolonged run. J Appl Physiol. 2000;89:1340-4.
  10. Vukovich MD, Dreifort GD. Effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on the onset of blood lactate accumulation and VO<sub>2</sub> peak p in endurance-trained cyclists. J Strength Cond Res. 2001;15:491-7.
  11. Jowko E, Ostaszewski P, Jank M et al. Creatine and beta-hydroxy beta-methylbutyrate (HMB) additively increase lean body mass and muscle strength during a weight-training program. Nutrition. 2001;17:558-66.
  12. Crowe MJ, O'Connor DM, Lukins JE. The effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate and HMB/creatine supplementation on indices of health in highly trained athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metabol. 2003;13:184-97.
  13. Ransone J, Neighbors K, Lefavi R et al. The effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on muscular strength and body composition in collegiate football players. J Strength Cond Res. 2003;17:34-9.
  14. Flakoll P, Sharp R, Baier S et al. Effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. Nutrition. 2004;20:445-51.
  15. Thomson JS. beta-hydroxy beta-methylbutyrate supplementation of resistance trained man. Asia Pac J Clin Nutr. 2004;13:S59.
  16. Van Someren KA, Edwards AJ, Howatson G. Supplementation with beta-hydroxy beta-methylbutyrate and alfa-ketoisocaproic acid (KIC) reduces signs and symptoms of exercise-induced muscle damage in man. Int J Sport Nutr Exerc Metabol. 2005;15:413-24.
  17. O'Connor DM, Crowe MJ. Effects of six weeks of beta-hydroxy beta-methylbutyrate (HMB) and HMB/creatine supplementation on strength, power, and anthropometry of highly trained athletes. J Strength Cond Res. 2007;21:419-23.
  18. Lamboley CR, Royer D, Dionne IJ. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on aerobic-performance components and body composition in college students. I J Sport Nutr Exerc Metabol. 2007;17:56-69.
  19. Thomsom J, Watson P, Rowlands D. Effects of nine weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on strength and body composition in resistance trained men. J Strength Cond Res. 2009;23:827-35.
  20. Muller M. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on the body-composition and muscle power output on non competitive sporting males between 19 and 24 years who performed resistance training three times a week for 8 weeks, MSc dissertation, University of Pretoria, Pretoria, 2010.
  21. Smith HJ, Wyke M, Tisdale MJ. Mechanism of the attenuation of proteolysis-inducing factor stimulated protein degradation in muscle by beta-hydroxy beta-methylbutyrate. Cancer Res. 2004;64:8731-5.

- safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr.* 2000;130:1937-45.
23. Zanchi NE, Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L et al. HMB supplementation: clinical and athletic performance-related effects and mechanisms of action. *Amino Acids.* 2011;40:1015-25.
24. Gallagher PM, Carrithers JA, Godard MP et al. Beta-hydroxy beta-methylbutyrate ingestion, part II: effects on hematology, hepatic and renal function. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:2116-9.
25. Alvares TDS, Meirelles CDM. Efeitos da suplementação de beta-hidroxi- beta-metilbutirato sobre a força e hipertrofia. *Rev Nutr Campinas.* 2008;21:49-61.
26. Spiering BA, Kraemer WJ, Anderson JM et al. Effects of elevated circulating hormones on resistance exercise-induced Akt signaling. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:1039-48.
27. Zanchi NE, Lancha Jr. AR. Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis. *Eur J App Physiol.* 2008;102:253-63.



# Whey Protein

Vitor Teixeira Granuzzo e Vilma S. Pereira Panza



## ► Introdução

O termo *whey protein* (do inglês, proteína do soro do leite) refere-se às proteínas isoladas do soro do leite. Essas proteínas são extraídas da porção aquosa do leite, gerada durante o processo de fabricação de queijos e coalhadas<sup>1,2</sup>. Durante décadas, esse soro, considerado um subproduto, era dispensado pela indústria de alimentos, sendo somente a partir da década de 1970 pesquisado por cientistas, que passaram a estudar as propriedades dessa proteína<sup>1</sup>. Atualmente, essa proteína é conhecida como um alimento funcional e de apreciáveis aplicações nutricionais<sup>2</sup>.

As *whey proteins* apresentam estruturas globulares contendo algumas pontes de dissulfeto, o que lhes confere certo grau de estabilidade estrutural. A constituição das proteínas do soro pode variar em tamanho, peso molecular e função, fornecendo a este grupo proteico características específicas<sup>1</sup>. São subdivididas nas denominadas frações ou peptídios do soro e estão principalmente entre elas a  $\beta$ -lactoglobulina, a  $\alpha$ -lactoalbumina, albumina do soro bovino, imunoglobulinas e glicomacropéptidos<sup>1-3</sup>. Suas características bioquímicas, fisiológicas, nutricionais, funcionais e quantidades relacionadas estão distribuídas no Quadro 27.1.

Constata-se também a presença de outras frações/peptídios presentes no soro do leite que devido às suas menores apresentações são denominadas subfrações ou peptídios secundários, sendo elas: lactoferrinas,  $\beta$ -microglobulina, gamaglobulina, lactoperoxidase, lisozima, lactolina, relaxina, lactofano, fatores de crescimento similares à insulina I e II (IGF-I e II, *insulina-like*

*growth factors I and II*), proteases-peptonas e aminoácidos livres<sup>1</sup>.

Na tentativa de levantamento quantitativo de proteínas envolvendo o leite bovino, Haraguchi *et al.*<sup>1</sup> fizeram uma alegação interessante e curiosa, relatando que a proteína do leite bovino pode conter cerca de 80% de caseína e 20% de proteína do soro, entretanto, estes percentuais podem variar em relação à raça do gado, da ração fornecida e até mesmo em relação ao país de origem do animal.

As *whey proteins* podem exibir diferenças na sua composição de macronutrientes e micronutrientes, dependendo da forma utilizada para sua obtenção<sup>1</sup>. Por tal motivo, deve-se saber qual produto será utilizado para melhor informação de objetivos e resultados na utilização dos suplementos.

Existem diferentes tipos de produtos à base de *whey protein* disponíveis no mercado, diferenciando-se quanto a seu processo de extração, digestibilidade e velocidade de absorção, teores de proteínas, gorduras, carboidratos, lactose e presença de substâncias bioativas. Popularmente, são comercializados basicamente três diferentes tipos de *whey protein*, como as tituladas em isoladas, concentradas e hidrolisadas. A *whey protein* isolada promete alcançar altos teores de proteínas, podendo chegar a 95% da composição<sup>2</sup> e apenas pequenas quantidades ou até mesmo ausência de outros componentes, como lactose, gorduras, entre outros. A *whey protein* concentrada possui um menor valor proteico, variando entre 25 e aproximadamente 90%<sup>2</sup>, porém, com uma considerável quantidade de lactose, gorduras, sais minerais e outros componentes. Já a *whey protein* hidrolisada evidencia a sua alta capacidade de digestibilidade e, conseqüentemente, sua rápida absorção. Contudo, com o avanço do mercado de suplementos nutricionais, outras formas de *whey protein* são comercializadas, com inovadores processos de extrações aumentando ainda mais sua pureza e composição proteica, entretanto, devido a processos de filtragem muito complexos, exibem altos custos. Há também a existência de outras formas mais recentes no mercado, em que exibem em sua composição uma maior concentração de compostos bioativos, os quais não receberam destaques em evidência durante os estudos levantados para este capítulo.

QUADRO 27.1		Esboço das características bioquímicas, fisiológicas, nutricionais e funcionais de cada fração/peptídeo do soro do leite.	
Fração ou peptídeo	Relação fração/peptídeo na proteína do soro	Características bioquímicas/fisiológicas	Características nutricionais e funcionais
β-lactoglobulina	Maior representatividade (cerca de 55%) <sup>1</sup>	Médio peso molecular/resistência a certas enzimas, absorção no intestino delgado <sup>1</sup>	Maior teor de ACR <sup>1</sup>
α-lactoalbumina	É o segundo peptídeo do soro (cerca de 15 a 25%) <sup>4</sup>	Baixo peso molecular/fácil e rápida digestão <sup>1</sup>	Maior teor de triptofano (6%) <sup>5,6</sup> , afinidade com cálcio e zinco <sup>1</sup> , atividade antimicrobiana <sup>7</sup>
		Alto peso molecular/afinidade e	Rica em cistina, (precursor de

Albumina do soro bovino	Corresponde a cerca de 10% <sup>2,5,8</sup>	transporte de AGL e outros lipídios <sup>2,5,8</sup>	Rica em cistina, (precursor de glutatona) <sup>2,5,8</sup>
Imunoglobulinas (Ig)	Quatro das cinco classes estão presentes no leite bovino (principal IgG) <sup>1</sup>	Alto peso molecular <sup>1</sup>	Imunidade passiva e atividade antioxidante <sup>5,7,9</sup>
Glicomacropéptidos	Muitos autores não o descrevem como um peptídeo do soro <sup>1</sup>	Baixo peso molecular, alta carga negativa/resistente ao calor, à digestão e à mudança de pH <sup>1</sup>	Favorece a absorção de minerais no epitélio intestinal <sup>4</sup> , alto teor de ACR <sup>1</sup>

ACR = aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina); AGL = ácidos graxos livres.

Há um consenso frente às pesquisas, afirmando-se que os valores de micro e macronutrientes da *whey protein* estão acima da média, quando comparados àqueles de outra fonte proteica, fornecendo assim importantes propriedades nutricionais a esse tipo de proteína<sup>10</sup>.

## ► A razão e a utilização de whey protein

Atualmente, as evidências científicas incentivam a melhoria da qualidade de vida da população pela prática de exercício físico e bons hábitos alimentares, além disso, sabe-se que do mesmo modo houve um aumento da quantidade de academias e centros esportivos, entretanto, aliado a esses fatores, existe um conjunto crescimento do mercado de suplementos nutricionais.

Todo esse alicerce despertou o interesse de estudos envolvendo o consumo desses suplementos por atletas e praticantes de atividade física. Mas esse movimento foi repentino e volumoso, em que estudiosos afirmam que pode haver falta de conhecimento por parte dos profissionais da área da saúde sobre a popularidade dos suplementos, seus possíveis efeitos considerados positivos e até mesmo os colaterais. Além disso, pesquisas realçam que o grupo de instrutores, professores e treinadores estão entre os mais citados quanto à fonte de precisão e recomendação desses produtos<sup>11</sup>.

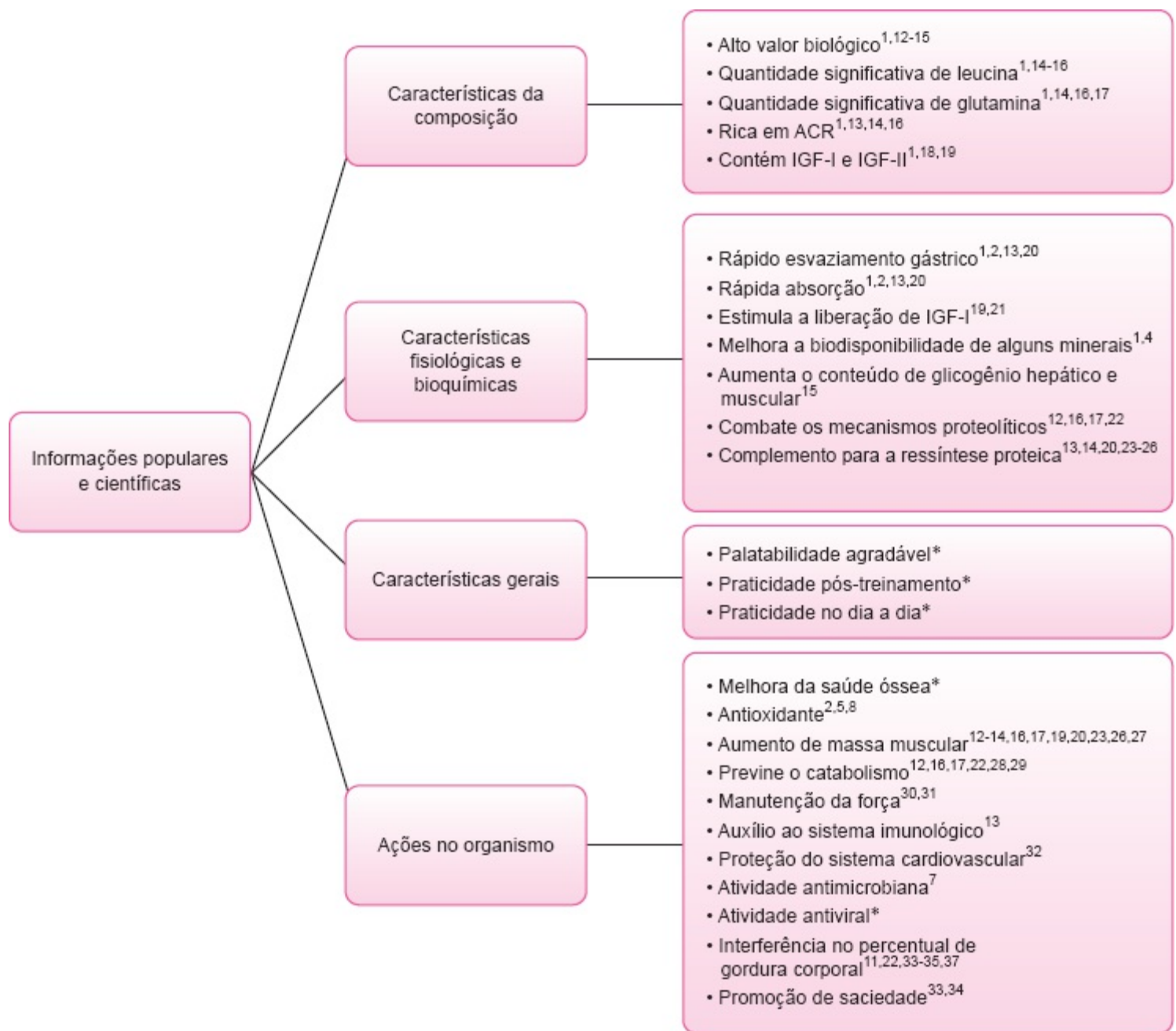
Por ser a *whey protein* comumente uma das fontes suplementares mais utilizadas por atletas e praticantes de atividade física que objetivam o ganho de massa muscular, inúmeras vantagens sobre a composição do produto e possíveis ações desses suplementos no organismo são levantadas popularmente em relação à proteína do soro (*whey protein*), entretanto, poucas são comprovadas cientificamente. A Figura 27.1 mostra as informações ou razões populares relacionadas a informações científicas.

Inúmeras razões e alegações quanto ao uso de suplementos nutricionais motivaram pesquisadores a tentar associar suplementos nutricionais aos motivos mencionados para a ingestão destes (entre os motivos mais exaltados estavam a manutenção da força, o aconselhamento de ingestão por profissionais da saúde, o aumento de resistência e a habilidade para treinar por mais tempo). Levantou-se que, de 30 possíveis associações entre tais suplementos e razões para uso, apenas 11 eram previsíveis de precedentes na literatura e só 8 foram comprovadas, não sendo estas passíveis de fortes evidências, contudo, dentre as melhores associações, estava a manutenção da força com o uso da *whey protein*<sup>30</sup>.



de academias de exercícios é basicamente para fins de aumento de massa muscular. Esses achados são confirmados em estudos aplicados com questionários em que quase a metade dos formulários mencionava o aumento de massa muscular como meta de treinamento<sup>11</sup>, sendo relacionado o uso de suplementos do grupo de aminoácidos e produtos proteicos a esses objetivos. Outro estudo ressalta que pelo menos 20,5% de praticantes de exercícios de força em academias usam ou usaram suplementos nutricionais<sup>36</sup>.

Diferentemente desses achados, as pesquisas realizadas com atletas apontam o objetivo do uso de suplementos para o aumento do desempenho atlético. Todavia, um estudo envolvendo 847 atletas do Reino Unido investigou o uso de suplementos nutricionais na tentativa de traçar um perfil dos atletas/usuários de alto rendimento, tendo como resultado que mais da metade da amostra era de usuários de pelo menos um suplemento (58,8%) e, de todos estes usuários, 82% usaram mais que um único suplemento. Essa pesquisa envolveu nove tipos de suplementos, sendo a *whey protein* utilizada por 31,7% da amostra dos que utilizaram suplementos, ficando atrás dos multivitamínicos (72,6%), da vitamina C (70,7%) e da creatina (36,1%)<sup>12</sup>. Esses resultados assemelham-se aos de outro estudo com 520 atletas, em que se informou o uso de 30,6% de *whey protein* pelos atletas avaliados, estando atrás apenas da vitamina C, utilizada por 70,4%, e da creatina, por 36,1%<sup>30</sup>.



**Figura 27.1** Relação das informações e razões populares e científicas quanto ao uso de *whey protein*. ACR = aminoácidos de cadeia ramificada; IGF = fator de crescimento similar à insulina; \* ausência de relatos na literatura pesquisada (os demais contam com relatos na literatura, mesmo sendo estes sem fortes evidências e/ou resultados positivos).

Já um estudo realizado com 234 atletas sul-americanos de 25 diferentes esportes de alto rendimento durante os Jogos Sul-americanos realizados no Brasil obteve informações semelhantes às dos estudos realizados na Europa, citadas anteriormente. Dados coletados por um grupo de especialistas brasileiros em controle de dopagem, envolvendo os medalhistas de ouro, prata e bronze desses Jogos, relataram que 50% dos atletas tiveram contato com suplementos, divididos em vitaminas (42,47%), sais minerais (23,28%), aminoácidos e produtos proteicos (20,09%) e carboidratos e isotônicos (15%)<sup>38</sup>.

## ► Características e aplicabilidade

Conceitua-se que diferentes fontes de proteína exibem taxas de digestibilidade diferentes, consequentemente interferindo nas taxas de oferta de aminoácidos adicionais disponíveis para

determinadas funções no organismo<sup>12</sup>.

Diferentemente da caseína, que forma coalhos no interior do estômago, a *whey protein* possui característica solúvel, o que lhe confere rápida digestibilidade e absorção<sup>2,20</sup>. Em decorrência disso, tem sido especulado que a *whey protein* seja mais efetiva em acentuar a hipertrofia muscular quando comparada a alimentos integrais, uma vez que seus aminoácidos estariam sendo mais prontamente disponibilizados para a síntese proteica<sup>39</sup>. Ainda em comparação com as proteínas provenientes de soja e da caseína, a *whey protein* destacou-se em sua característica digestória, promovendo uma oferta mais rápida e potente na fonte de nutrientes e aminoácidos essenciais<sup>12</sup>.

Estudos sugerem que a velocidade de digestão da proteína é um importante fator modulador da retenção proteica corporal total pós-prandial<sup>20,23</sup>. Entretanto, as diferenças quanto à cinética de digestão e absorção entre *whey protein* (proteína rápida) e caseína (proteína lenta) parecem não influenciar o equilíbrio proteico muscular, após o exercício de força. Foi verificado que a *whey protein* (30 g) mostrou menor eficiência pós-prandial na utilização proteica corporal total, comparada à caseína (30 g). O consumo de *whey protein* induziu a um intenso, rápido e transitório aumento da aminoacidemia e no fluxo e da oxidação de leucina. A ingestão de caseína resultou em elevação moderada desses parâmetros, embora a mais longo prazo<sup>23</sup>. Ao longo de 7 h, o equilíbrio proteico corporal total pós-prandial da leucina foi maior após a ingestão de caseína, comparado com o de *whey protein*<sup>13,23</sup>. Por outro lado, foi demonstrado, em recente pesquisa, que o equilíbrio proteico muscular líquido não foi diferente com o consumo de 20 g de *whey protein* ou caseína, durante 5 h após o exercício de força<sup>24</sup>.

Segundo Oben *et al.*<sup>40</sup>, alguns produtos rotulam em suas embalagens uma sugestão relativamente alta em relação à quantidade, podendo chegar até 50 g por dosagem, entretanto, é relatado pelos pesquisadores que devido a características digestórias e enzimáticas, a quantia de *whey protein* que pode ser absorvida seria por volta de 15 g. Portanto, alerta-se que seguir a recomendação básica da rotulagem de certos produtos à base de *whey protein* pode levar o consumidor a um possível desperdício do suplemento.

Todavia, uma maior quantidade de aminoácidos circulantes logo após o exercício seria importante para manter a integridade da massa muscular, proporcionar hipertrofia, assegurar a recuperação pós-exercício e possivelmente sustentar uma ótima função imune. Entretanto, para um melhor aproveitamento desses fatores, um controle estratégico e planejado do tempo em relação à ingesta proteica e à atividade física é importante<sup>13</sup>. Consequentemente, tais características relatadas sobre a digestibilidade e a absorção da *whey protein* são fundamentais para proporcionar esse objetivo.

Em contraste a esses achados, Kern *et al.*<sup>16</sup>, utilizando uma dosagem de 52 g de *whey protein* em um grupo de 10 homens ativos, através de coletas sanguíneas realizadas após ingestão, verificaram que após 60 min havia flutuações interessantes de leucina, glutamina e insulina, além de flutuações de hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) entre as 3 h após a ingestão, e por outro lado não obtiveram alterações significativas de testosterona, IGF-I, cortisol e glucagon durante as 8 h de testes de coletas. Esses resultados sugeriram que a resposta metabólica que poderia favorecer uma assimilação mais potente seria ao longo de 1 a 3 h após o consumo de *whey protein*.

## ► Composição corporal, obesidade e respectivas comorbidades

Acredita-se que a elevação na ingestão de proteína pode contribuir para a diminuição da obesidade e, conseqüentemente, diminuir as chances de um indivíduo vir a ter síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, isto associado a controles da quantidade energética da dieta. Pois se alega que a proteína estaria envolvida em proporcionar uma maior saciedade em comparação com carboidratos e gorduras e, associado a seu efeito na manutenção e aumento de massa corporal isenta de gordura, a proteína poderia interferir positivamente nos componentes corporais<sup>33</sup>.

Keogh e Clifton<sup>32</sup> estudaram o efeito da *whey protein* enriquecida de glicomacropeptídio (um dos seus principais peptídios), na interferência do tecido adiposo em 72 pessoas. Os pesquisadores afirmam que o glicomacropeptídio pode exercer efeito na saciedade e, conseqüentemente, poderia interferir na perda de gordura, entretanto, este estudo não mostrou efetividade neste aspecto, mas, por outro lado, mostrou melhoras em moderadores de risco em doenças cardiovasculares.

Na tentativa de investigar os efeitos de dietas ricas em proteínas, comparando a ingestão de diferentes fontes como carne vermelha, soja, leite e *whey protein*, e relacionar a manutenção do peso corporal, Huang *et al.*<sup>34</sup> induziram ratos à obesidade e, posteriormente, ofertaram uma dieta rica em cada fonte citada anteriormente, contudo, não obtiveram diminuição de padrões de obesidade; entretanto, no grupo que utilizou *whey protein*, diferentemente dos outros grupos, o ganho de peso estabilizou-se e possivelmente a saciedade foi mais efetiva neste grupo (associação referente aos níveis de adiponecitina), além de esta proteína estar associada a níveis mais baixos de insulina entre todas as outras fontes testadas.

Diferentemente da maioria dos estudos, Benton e Swan<sup>35</sup> pesquisaram a ingestão de proteína pós-treino e sua possível interferência no gasto energético em mulheres, suplementando 30 g de *whey protein*. Os resultados mostraram que essa ingestão não interferiu no gasto energético; por outro lado, quando a proteína estava disponível no organismo após a ingestão, a oxidação lipídica era diminuída, portanto, os autores sugeriram que tal proteína ofertada pós-treinamento deveria ser oferecida mais tardiamente para maximizar a utilização de gordura.

Em estudo de Demling e De Santi<sup>22</sup>, indivíduos obesos foram submetidos a um programa de 12 semanas de treinamento de força e dieta hipocalórica, acompanhados ou não de suplementação (70 a 75 g/dia) de caseína ou *whey protein*. Comparado ao grupo não suplementado ou ao que recebeu *whey protein*, o grupo que consumiu caseína apresentou maiores resultados quanto à redução de gordura corporal, ganho de massa magra e ganho de força. Segundo os autores, o aumento na massa magra parece ter sido resultante não somente da composição em aminoácidos, mas também da ação anabólica e anticatabólica hormônio-símile de alguns peptídios bioativos da caseína.

## ► **Exercício, atividade física, hipertrofia, alterações metabólicas, recuperação e imunidade**

Diferentes formas de proteína dietética afetam a assimilação do crescimento proteico corporal e conseqüentemente podem interferir nos resultados obtidos pelo treinamento e pelos exercícios físicos. Dentre as formas de suplementos proteicos mais comercializadas popularmente estão a *whey protein* e a caseína, mas, como pudemos analisar anteriormente, essas diferentes fontes exibem características digestórias e nutricionais que podem interferir diretamente na biodisponibilidade de seus aminoácidos e conseqüentemente modular a velocidade e a quantidade dos efeitos no organismo. Em relação à síntese de proteína no músculo, algumas pesquisas

evidenciam aspectos semelhantes entre a caseína e a *whey protein*, mesmo apresentando padrões diferentes de digestibilidade e absorção, porém, algumas pesquisas indicam a *whey protein* como melhor indutora de ganho proteico em relação à caseína; em contraste, outros estudos mostram que a caseína é mais evidenciada<sup>13</sup>. No entanto, ainda pesquisando o confronto entre essas duas fontes proteicas, encontramos avaliações de homens fisiculturistas referentes a força, composição corporal e níveis de glutamina plasmática, seguidos por uma ingesta de 1,5 g/kg/dia de caseína ou *whey protein* durante um período de 10 semanas, em que posteriormente constatou-se que, com o uso de *whey protein*, houve aumento de massa muscular mais elevado, melhores alterações na composição de gordura corporal e aumento da força relativo ao peso corporal, porém, sem alterações significativas na avaliação da glutamina plasmática em relação ao controle e à utilização de caseína<sup>17</sup>.

Tang *et al.*<sup>25</sup> separaram dois grupos de homens jovens treinados divididos em suplementados pós-treino com *whey protein* (10 g) e controle (10 g de glicose), concluindo que esta pequena dose proteica ofertada após o treinamento pode estimular a síntese de proteína muscular, consequentemente, conduzindo à hipertrofia muscular.

Cribb *et al.*<sup>26</sup>, com a intenção de informarem as adaptações celulares ocorridas com a suplementação, separaram homens que treinavam exercícios de força em suplementados com carboidratos, *whey protein* (1,5 g/kg/dia), creatina associada à *whey protein* e creatina associada a carboidratos, durante um período de 11 semanas, avaliando força, composição corporal, biopsia de grupamentos musculares (para análise de diferentes tipos de fibras musculares) e proteína contrátil, encontrando hipertrofia e aumento da força nos grupos que utilizaram *whey protein*, creatina associada a *whey protein* e creatina associada a carboidratos, logo, quando relacionados ao tipo de fibras analisadas, os autores alegaram encontrar dentre as respostas hipertróficas muita variação no grupo estudado, sugerindo uma investigação adicional quanto a este aspecto, pois tais diferenças morfológicas podem ter implicações e variações significativas para diferentes populações.

Devido a importantes características da *whey protein* em conter quantidades significativas de aminoácidos de cadeias essenciais e geralmente atribuírem a estes aminoácidos existentes nesse suplemento a capacidade de síntese de proteína muscular, Katsanos *et al.*<sup>14</sup> propuseram uma pesquisa envolvendo 19 indivíduos (homens e mulheres) suplementando 15 g de *whey protein* ou uma mistura de aproximadamente 7 g de aminoácidos essenciais (simulando a quantidade relativa à existente nas 15 g de *whey protein*) a fim de desvendar benefícios extras à síntese de proteína muscular. No entanto, os achados desse estudo quanto à estimulação de síntese proteica foram maiores no grupo suplementado com *whey protein*, provavelmente em parte devido à maior excitação e secreção de insulina.

Considerado como um componente bioativo, o IGF-I é um dos mais abundantes fatores de crescimento presente no colostro bovino, não ocorrendo, porém, em significativas quantidades no soro do leite<sup>19</sup>. O fornecimento de colostro bovino a atletas velocistas e saltadores resultou em maiores níveis séricos de IGF-I após o exercício do que consumindo-se placebo (soro do leite)<sup>19</sup>. Por outro lado, em recente estudo<sup>21</sup>, indivíduos não treinados foram submetidos a 8 semanas de treinamento de força e suplementados com 60 g/dia de colostro bovino, ou *whey protein*. Após a execução de um protocolo de exercícios de força e de potência, foi observado que os níveis de IGF-I eram similares entre o grupo suplementado com colostro bovino e os que receberam *whey protein*. Entretanto, o pico de potência anaeróbica fora significativamente maior nos indivíduos



suplementados com colostro bovino.

Em um estudo conduzido por Antonio *et al.*<sup>27</sup>, a administração de colostro bovino (20 g/dia) durante 8 dias a um grupo de indivíduos em treinamento de força de alta intensidade proporcionou um significativo maior aumento na massa magra em comparação ao grupo que consumiu *whey protein*.

Um estudo envolvendo homens e mulheres, durante 6 semanas, divididos em 1,2 g/kg/dia de *whey protein*, soja, ou controle com maltodextrina, evidenciou um aumento da massa muscular independente da fonte proteica, em relação ao grupo-controle, sugerindo que adultos jovens que complementam suas dietas com proteína durante o treinamento de força podem obter efeitos benéficos mínimos em massa magra e força muscular<sup>31</sup>.

O envelhecimento está associado a maior incidência de fatores como diabetes, imunidade prejudicada e numerosas mudanças fisiológicas, como perda drástica da massa corporal magra, sendo causas determinantes para saúde e qualidade de vida<sup>12</sup>. Assim, Dawson *et al.*<sup>12</sup>, na tentativa de explorar os benefícios das quantidades aumentadas de proteína em pessoas mais velhas, testaram diferentes tipos de proteínas, contudo, a *whey protein* em particular foi elegida como a melhor medida de suplementação a esta população devido a seus aspectos digestórios e eficiência na oferta de aminoácidos para síntese proteica, quando confrontada com a caseína e a soja.

O Quadro 27.2 destaca alguns estudos recentes relacionados à síntese proteica muscular e respectiva utilização de *whey protein*.

No entanto, a utilização de *whey protein* é estudada também relacionando-se características metabólicas voltadas à estrutura muscular, como mostra o trabalho de Hoffman *et al.*<sup>18</sup>, que encontraram resultados positivos ao examinarem a ingestão de *whey protein* pré e pós-exercício (42 g) na recuperação aguda de uma sessão de treinamento de força em 15 homens atletas; por outro lado, não evidenciaram o aumento de força e nem diferença em relação ao número de repetições nas séries.

Morifuji *et al.*<sup>15</sup> levantaram em seu estudo elaborado com ratos que a combinação de *whey protein* e carboidratos mostrou-se mais efetiva em relação à utilização apenas de carboidrato no reabastecimento de glicogênio no músculo após exercício, além de demonstrarem que a *whey protein* aumentou o conteúdo de glicogênio hepático nestes animais. Contudo, pouco se conhece se a *whey protein* estimula o acúmulo de glicogênio em músculo esquelético isolado, mas esses pesquisadores em outro de seus relatos comentam que estudos demonstraram que a leucina poderia exercer tal efeito<sup>41</sup>, entretanto, os autores testaram alguns peptídios bioativos de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) constituintes da *whey protein* em análise *in vitro* enfocando também este efeito, em que os resultados obtidos sugeriram que há um estímulo de transporte à glicose em músculo esquelético. Porém, já em um estudo comparativo, Sonou *et al.*<sup>28</sup> demonstraram que a *whey protein* em relação à caseína seria melhor no aumento do glicogênio em ratos após o exercício, devido ao aumento das enzimas glicorreguladoras. Estudos em ratos são também animadores ao relacionarem a *whey protein* ao aumento de músculo esquelético<sup>41</sup>.

QUADRO 27.2		Pesquisas e estudos atuais sobre o desenvolvimento muscular com a utilização de <i>whey protein</i> .



Referências	Características do estudo	Resultados obtidos
Cribb <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Ingestão de 1,5 g/kg/dia de caseína ou <i>whey protein</i> em homens fisiculturistas durante o período de 10 semanas	O uso de <i>whey protein</i> proporcionou aumento de massa muscular mais elevado, melhores alterações na composição de gordura corporal e aumento da força relativo ao peso corporal
Tang <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Homens jovens treinados divididos em suplementados pós-treino com <i>whey protein</i> (10 g)	Aumentou a estimulação de fatores ligados à síntese de proteína muscular
Cribb <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Ingestão de 1,5 g/kg/dia de <i>whey protein</i> em homens durante o período de 11 semanas	Encontrou-se hipertrofia e aumento na força
Katsanos <i>et al.</i> <sup>14</sup>	19 indivíduos (homens e mulheres) suplementados com 15 g de <i>whey protein</i> ou uma mistura de aproximadamente 7 g de aminoácidos essenciais	A estimulação de síntese proteica foi maior no grupo suplementado com <i>whey protein</i>
Candow <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Homens e mulheres durante 6 semanas ingerindo 1,2 g/kg/dia de <i>whey protein</i>	Evidenciou-se um aumento da massa muscular

Betts *et al.*<sup>29</sup> investigaram o impacto metabólico em homens corredores da inclusão de *whey protein* (0,3 g/kg/h) associada a carboidratos (0,8 g/kg/h), em comparação com o uso de carboidrato isolado na ingestão pós-treino entre dois turnos de corridas prolongadas (90 min seguidos de 60 min) no mesmo dia, em que resultados demonstraram que a inclusão da *whey protein* pode oferecer um efeito poupador de glicogênio.

A utilização da *whey protein* pré e pós-atividade mostra-se eficiente na recuperação para sessões de exercícios seguintes e consequentemente acredita-se que sustenta a função imune durante longos períodos de sessões de treinos de alta intensidade. Estudos em animais demonstraram que a *whey protein* exibe propriedades imunomoduladoras, provavelmente associados ao seu alto conteúdo de cisteína<sup>13</sup>.

## ► Alergia ao leite, alergia a *whey protein*?

Foi publicada uma pesquisa recentemente relacionando sintomas clínicos, dose e possíveis efeitos alérgicos em indivíduos portadores de alergia ao leite bovino. Realizada por meio de questionários, testes e análises de imunoglobulinas específicas, a pesquisa relatou que alguns indivíduos podem reconhecer certas reações alérgicas à *whey protein* e à caseína<sup>42</sup>. Entretanto, outra pesquisa também encontrou respostas alérgicas a duas das frações proteicas da *whey protein* ( $\beta$ -lactoglobulina e  $\alpha$ -lactoalbumina) em um estudo que relacionou respostas humorais e celulares ao leite bovino<sup>43</sup>. Levando em conta esses resultados, seria sugestionado que a suplementação de *whey protein* devesse ser monitorada mais detalhadamente nesse grupo de pessoas em razão de desenvolverem possíveis quadros alérgicos.

## ► Recomendações sobre a utilização

Atualmente, a ingestão dietética recomendada (RDA, *recommended dietary allowance*) para ingestão de proteína em adultos saudáveis é de 0,8 g/kg/dia. Essa recomendação é baseada na avaliação do equilíbrio de nitrogênio (quantidade ingerida de proteína relacionada com a quantidade excretada de nitrogênio pelo organismo). No entanto, estudos alegam que essa recomendação poderia subestimar as quantidades necessárias de proteína para indivíduos que se exercitam e, caso fosse seguida, poderia desequilibrar negativamente o equilíbrio nitrogenado, conduzindo estes indivíduos a um possível estado catabólico e prejudicando a recuperação ao exercício<sup>44</sup>.

O Quadro 27.3 expressa em resumo a variação da quantidade recomendada de proteínas em indivíduos que se exercitam, segundo a International Society of Sports Nutrition.

Porém, alerta-se que tais recomendações podem sofrer variação de acordo com a modalidade e a intensidade do exercício, o sexo, a idade, a composição corporal, entre outros.

Entretanto, é importante ressaltar que não se deve tentar alcançar essas recomendações com o uso exclusivo de *whey protein* (nem mesmo as da RDA). Preferencialmente, devem-se atingir essas exigências proteicas utilizando-se os alimentos como fontes principais. Portanto, não seria correto afirmar valores ideais referentes às recomendações de *whey protein*, pois este tipo de suplemento possivelmente será aconselhado a ser utilizado se necessário, somente quando as recomendações não forem totalmente obtidas por fontes variadas de dieta alimentar.

Dentre todos os benefícios que o consumo de proteína traz, deve-se ter atenção à quantidade excessiva desse macronutriente, como sinaliza Lemon<sup>45</sup> ao afirmar que o consumo excessivo de proteína, a longo prazo, traz consequências à saúde, como hipercalcúria, desidratação, aumento do trabalho hepático e renal, além de ter elevada ação dinâmica específica, consequentemente aumentando o consumo de oxigênio. Consumir proteínas além das necessidades diárias é uma prática bastante frequente entre atletas, como mostra Paschoal e Amancio<sup>46</sup> em um estudo feito com oito nadadores de elite brasileiros em que foi observado que a dieta dos atletas apresentava baixa quantidade de carboidrato e elevada de proteína e colesterol.

QUADRO 27.3

Recomendações diárias de proteína para indivíduos que se exercitam, embasadas em estudos e pesquisas.

Tipo de atividade	Recomendações
Exercícios de resistência	1 a 1,6 g/kg/dia
Modalidades intermitentes*	1,4 a 1,7 g/kg/dia
Exercícios de força	1,6 a 2 g/kg/dia

Modalidades intermitentes (como futebol, basquetebol, voleibol, entre outros), sendo encontradas poucas pesquisas nesta área. Adaptado de

Contudo, apesar de as evidências sobre a suplementação com *whey protein* quando comparada ou associada aos demais tipos de suplementos serem animadoras, pesquisas adicionais parecem ser necessárias a fim de fornecer maiores esclarecimentos sobre a sua efetividade, dosagens, diferentes modalidades e intensidades de exercícios e suas devidas aplicabilidades.

## ► Referências bibliográficas

1. Haraguchi FK, Abreu WC, Paula H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Revista de Nutrição*. 2006;19:479-88.
2. Marshal K. Therapeutic applications of whey protein. *Alternative Medicine Review*. 2004;9:136-56.
3. Walzem RL, Dillard CJ, German JB. Whey components: millennia of evolution create functionalities for mammalian nutrition: what we know and what we may be overlooking. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2002;42:353-75.
4. Shannon LK, Chatterton D, Nielsen K et al. Glycomacropeptide and alfa-lactoalbumin supplementation of infant formula affects growth and nutritional status in infant *rhesus* monkeys. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77:1261-8.
5. Kinsella JE, Whitehead DM. Proteins in whey: chemical, physical and functional properties. *Advances in Foods and Nutrition Research*. 1989;33:343-438.
6. Markus CR, Oliver B, Haan EHF. Whey protein rich in alfa-lactoalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75:1051-6.
7. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77:1537-43.
8. De Wit JN. Nutritional and functional characteristics if whey proteins in foods products. *Journal of Dairy Science*. 1998;81:597-608.
9. Ha E, Zemel MB. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2003;14:251-8.
10. Etzel M. Manufacture and use of dairy protein fractions. *The Journal of Nutrition*. 2004;134:996-1002.
11. Pereira RF, Lajolo FM, Hirschbruch MD. Consumo de suplementos por alunos de academias de ginástica em São Paulo. *Revista de Nutrição*. 2003;16:265-72.
12. Dawson B, Taylor J, Favaloro EJ. Potential benefits of improved protein intake in older people. *Nutrition & Dietetics*. 2008;65:151-6.
13. Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T et al. International Society of Sports Nutrition position stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2007;4:1-7.
14. Katsanos CS, Chinkes LD, Paddon-Jones D et al. Muscle protein synthesis in the elderly following ingestion of whey protein or its corresponding essential amino acid content. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2006;38:112.
15. Morifuji M, Sakai K, Sanbongi C et al. dietary whey protein increases liver and skeletal muscle glycogen levels in exercise – trained rats. *British Journal of Nutrition*. 2005;93:439-45.
16. Kern M, Bertram B, Milks T. Metabolic responses to ingestion of whey protein in active men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2005;37:420.

17. Cribb PJ, Williams AD, Carey MF. The effect of whey isolate and resistance training on strength, body composition, and plasma glutamine. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2006;16:494-509.
18. Hoffman J, Ratamess NA, Tranchina CP et al. Effects of a pre- and post-exercise whey protein supplement on recovery from an acute resistance training session. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2008;5:1-2.
19. Mero A, Miikkulainen H, Riski J et al. Effects of bovine colostrum supplementation on serum IGF-I, IgG, hormone, and saliva IgA during training. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83:1144-51.
20. Boirie Y, Dangin M, Gachon P et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94:14930-5.
21. Buckley JD, Brinkworth GD, Abbott MJ. Effect of bovine colostrum on anaerobic exercise performance and plasma insulin-like growth factor. *Journal of Sports Sciences*. 2003;21:577-88.
22. Demling RH, De Santi L. Effect of a hypocaloric diet, increased protein intake and resistance training on lean mass gains and fat mass loss in overweight police officers. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2000;44:21-9.
23. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2001;280:340-8.
24. Tipton KD, Elliott TA, Cree MG et al. Ingestion of casein and whey protein result in muscle anabolism after resistance exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004;36:2073-81.
25. Tang JE, Manolagos JJ, Kujbida GW et al. Minimal whey protein with carbohydrate stimulates muscle protein synthesis following resistance exercise in trained young men. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2007;32:1132-8.
26. Cribb PJ, Williams AD, Stathis CG et al. Effects of whey isolate, creatine, and resistance training on muscle hypertrophy. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007;39:298-307.
27. Antonio J, Sanders MS, Van Gammmeren D. The effects of bovine colostrum supplementation on body composition and exercise performance in active men and women. *Nutrition*. 2001;17:243-7.
28. Sonou T, Morifuji M, Sanbongi C et al. Dietary whey protein enhances liver glycogen restoration after exercise in rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2006;38:188.
29. Betts JA, Williams C, Boobis L et al. Increased carbohydrate oxidation after ingesting carbohydrate with added protein. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008;40:903-12.
30. Petróczi A, Naughton DP, Mazanov J et al. Performance enhancement with supplements: incongruence between rationale and practice. *Journal of International Society of Sports Nutrition*. 2007;4:1-9.
31. Candow DG, Burke NC, Smith-Palmer T et al. Effect of whey and soy protein supplementation combined with resistance training in young adults. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2006;6:233-44.
32. Keogh JB, Clifton P. The effect of meal replacements high in glycomacropeptide on weight loss and markers of cardiovascular disease risk. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87:1602-5.
33. Paddon-Jones D, Westman E, Mattes ED. Exploring the impact of high-quality protein on optimal health protein, weight management, and satiety. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87:1558-61.
34. Huang X, Liu Y, Rahardjo GL et al. Effects of diets high in whey, soy, red meat and milk protein on body weight maintenance in diet-induced obesity in mice. *Nutrition and Dietetics*. 2008;65:53-9.
35. Benton MJ, Swan PD. Effect of protein ingestion on energy expenditure and substrate utilization after exercise in middle-aged women. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*.

36. Da Silva PRP, Machado Júnior LC, Figueiredo VC et al. Prevalência do uso de agentes anabólicos em praticantes de musculação de Porto Alegre. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2007;51:104-10.
37. Petróczi A, Naughton DP. The age-gender-status profile of high performing athletes in the UK taking nutritional supplements: Lessons for the future. *Journal of International Society of Sports Nutrition*. 2008;5:1-8.
38. De Rose ED, Feder MG, Pedroso PR et al. Uso referido de medicamentos e suplementos alimentares nos atletas selecionados para controle de doping nos Jogos Sul-Americanos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2006;12:239-42.
39. Bacurau RF. *Nutrição e suplementação esportiva*. São Paulo: Phorte; 2000 (292 p.).
40. Oben J, Kothari SC, Anderson ML. An open label study to determine the effects of an oral proteolytic enzyme system on whey protein concentrate metabolism in healthy males. *Journal of International Society of Sports Nutrition*. 2008;5.
41. Morifuji M, Kawanaka K, Higuchi M. BCAA-containing dipeptide, identified from whey protein hydrolysates, stimulates glucose uptake in skeletal muscle. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008;40:101.
42. Lam H-I, Van Hoffen E, Michelsen A et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008;38:995-1002.
43. Shek LPC, Bardina L, Castro R et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non IgE-mediated disorders. *Allergy*. 2005;60:912-9.
44. USDA, United States Department of Agriculture. Disponível em: [http://fnic.nal.usda.gov/nal\\_display/index.php?info\\_center=4&tax\\_level=2&tax\\_subject=256&topic\\_id=1342](http://fnic.nal.usda.gov/nal_display/index.php?info_center=4&tax_level=2&tax_subject=256&topic_id=1342). Acessado em 21/10/2011.
45. Lemon PWR. Dietary protein requirements in athletes. *Nutr Biochem*. 1997;8:52-60.
46. Paschoal VC, Amancio OM. Nutritional status of Brazilian elite swimmers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2004;14:81-94.

# Ácido Linoleico Conjugado | Efeito na Composição Corporal e Saúde Humana

Viviane Sant'Anna, Viviane Ferri Ross Perucha e Juliana Pompeu



## ► Conceito, estrutura química e função

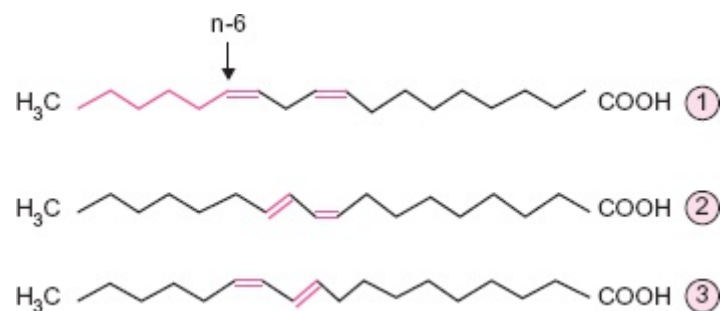
Ácido linoleico conjugado (CLA, *conjugated linoleic acid*) é um termo usado para um grupo de isômeros posicionais e geométricos do ácido linoleico. O ácido linoleico é um ácido graxo essencial, com 18 carbonos, insaturado com duplas ligações localizadas nos carbonos 9 e 12 de configuração *cis*-isométrica – ligações simples separadas por duplas ligações (Figura 28.1). O CLA é formado quando reações trocam a localização de uma ou das duas duplas ligações do ácido linoleico de maneira que as duas duplas ligações não sejam mais separadas por duas ligações simples<sup>1-4</sup>.

Os isômeros contendo uma dupla ligação *trans* são biologicamente ativos e os isômeros c-9, t-11 e t-10, c-12 CLA são os de maior importância fisiológica, sendo o primeiro isômero supracitado o mais comumente encontrado na dieta<sup>1</sup>.

As principais fontes dietéticas de CLA são os alimentos derivados de animais ruminantes, como o gado, incluindo gordura da carne, leite, queijo, iogurte e manteiga<sup>1</sup>.

Muitos estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que o CLA tem efeito benéfico como antimutagênico, antioxidante, antiadipogênico, antidiabetogênico e anticancerígeno. Além disso, estudos têm demonstrado seu efeito benéfico na redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*), na modulação do sistema imune e na modulação do metabolismo





**Figura 28.1** Estrutura química do ácido linoleico (*cis*-9, *cis*-12 C18:2), *cis*-9, *trans*-11 CLA e *trans*-10, *cis*-12 CLA. (1) Ácido linoleico; (2) ácido octadecadienoico *cis*-9,*trans*-11; (3) ácido octadecadienoico *trans*-10,*cis*-12. Adaptada de Benjamin e Spener<sup>5</sup>.

## ► Metabolismo e biodisponibilidade

### ■ Biossíntese do ácido linoleico conjugado

Existem dois processos biossintéticos responsáveis pela formação do CLA. Esses processos ocorrem principalmente em animais ruminantes, mas também, em menor extensão, nos não ruminantes. O primeiro processo é a bio-hidrogenação incompleta do ácido linoleico e do ácido linolênico no rúmen. O segundo processo é a conversão endógena do ácido transvacênico, um intermediário da bio-hidrogenação, em CLA nos tecidos<sup>1,8</sup>.

A bio-hidrogenação completa do ácido linoleico e do ácido linolênico resulta na formação de ácido esteárico (C18:0), um ácido graxo saturado. Essa conversão envolve um processo bioquímico de três passos mediados por duas classes de bactérias, A e B, e por várias enzimas. A bio-hidrogenação do ácido linoleico (*cis*-9, *cis*-12 C18:2) começa com as bactérias do grupo A, que isomerizam a dupla ligação *cis*-12 na *trans*-11 para formar o isômero *cis*-9, *trans*-11 CLA. O próximo passo é a redução da dupla ligação *cis*-9 pelo grupo de bactérias A para formar o ácido transvacênico (*trans*-11 C18:1). A etapa final utiliza bactérias do grupo B para hidrogenar a ligação *trans*-11, convertendo o ácido transvacênico (*trans*-11 C18:1) em ácido esteárico (C18:0). Essa série de reações ocorre no rúmen em um pH de 6 com a enzima linoleato isomerase, que é altamente específica para moléculas dieno *cis*-9,*cis*-12<sup>1,9-11</sup>.

A bio-hidrogenação do ácido linolênico (*cis*-9, *cis*-12, *cis*-15, C18:3) segue um processo similar de isomerização em *cis*-12 para formação de *cis*-9, *trans*-11, *cis*-15 C18:3 seguido pela redução de duplas ligações em *cis*-9 e *cis*-15 a ácido transvacênico. Finalmente, a redução da ligação *trans*-11 forma o ácido esteárico. Esse processo utiliza a mesma bactéria e as enzimas mencionadas anteriormente para o ácido linoleico<sup>1,12,13</sup>.

Análises da gordura do leite e dos tecidos de ruminantes revelam que *cis*-9, *trans*-11 CLA corresponde a cerca de 80 a 90% do CLA total, enquanto *trans*-10, *cis*-12 CLA corresponde a 5% ou menos do CLA total. A taxa do processo de bio-hidrogenação é mediada por bactérias do grupo A e do grupo B, que são classificadas de acordo com os mecanismos metabólicos e os produtos finais. As bactérias do grupo A são mais abundantes que as do grupo B no rúmen. Dessa forma, o excesso de produtos finais do grupo A, *cis*-9, *trans*-11 CLA e ácido transvacênico permanece no

rúmen devido à insuficiência das bactérias do grupo B para completar o processo de bio-hidrogenação. Essas propriedades das bactérias dos grupos A e B permitem que altas concentrações de *cis*-9, *trans*-11 CLA e ácido transvacênico se acumulem no rúmen e subsequentemente sejam absorvidas nos tecidos animais. Contudo, o CLA sintetizado por essa via conta apenas 10 a 15% do total de CLA nos ruminantes<sup>1</sup>.

O segundo mecanismo biossintético para formação de CLA é um processo endógeno que converte o ácido transvacênico em CLA nos tecidos e gordura de ruminantes. Nesse processo, a enzima  $\Delta$ -9 dessaturase em conjunção com outras enzimas especificamente introduzem uma dupla ligação *cis*-9 no ácido transvacênico formado como um intermediário do processo de bio-hidrogenação do ácido linoleico e do ácido linolênico no rúmen, como descrito anteriormente. A adição da dupla ligação *c*-9 no ácido transvacênico forma *c*-9, *t*-11 CLA. A enzima  $\Delta$ -9 dessaturase é encontrada principalmente no tecido adiposo de gado e na glândula mamária de vacas lactantes. Esse processo biossintético conta por 60 a 90% do conteúdo total de CLA em ruminantes<sup>1,14</sup>.

Em humanos, foi demonstrado que ocorre síntese endógena de CLA e que algumas espécies de bactérias derivadas do intestino humano são capazes de sintetizar CLA, porém, a quantidade produzida ainda precisa ser estimada<sup>8,13-15</sup>.

## ■ Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

O metabolismo do CLA tem sido amplamente estudado e descrito e segue o mecanismo-padrão das gorduras dietéticas. As gorduras dietéticas entram no intestino na forma de triacilgliceróis ou ácidos graxos livres. Os triacilgliceróis ingeridos em geral são quebrados enzimaticamente pela lipase pancreática, no intestino delgado, em ácidos graxos livres, mono ou diacilgliceróis. Esses são incorporados nas micelas por recaptção nas células intestinais do epitélio (enterócitos). Com essas células, os monoacilgliceróis são reciclados, levando à formação de novos triacilgliceróis. Os triacilgliceróis reconstituídos, juntamente com os fosfolipídios, o colesterol e as apolipoproteínas formam os quilomícrons, que são liberados no sistema linfático. Nos capilares do tecido adiposo e do músculo, os ácidos graxos dos quilomícrons são removidos dos triacilgliceróis pela ação da lipoproteína lipase, que é encontrada na superfície de células endoteliais dos capilares. Os ácidos graxos livres são absorvidos pelos tecidos e são reesterificados nos triacilgliceróis e fosfolipídios estocados na forma de energia para o corpo ou como estrutura dos componentes das membranas das células. A partícula resultante é um quilomícron remanescente, que é recaptado principalmente pelo fígado<sup>16,17</sup>.

Estudos em animais têm mostrado que a absorção e a distribuição de diferentes isômeros de CLA são muito similares às do ácido linoleico. Oitenta por cento da dose absorvida do CLA total são transportados em quilomícrons e os 20% restantes, em lipoproteínas de muito baixa densidade. Aproximadamente 95% do CLA total absorvido foram incorporados em triacilgliceróis e 5%, nos fosfolipídios. Como os estudos de intervenção em humanos têm mostrado que os níveis de CLA correlacionam-se com as concentrações de CLA presentes em alimentos, conclui-se que os isômeros de CLA também são bem absorvidos nos humanos<sup>16</sup>.

O CLA é metabolizado por dois mecanismos distintos, denominados dessaturação e oxidação. CLA é dessaturado por duas enzimas:  $\Delta$ -6 dessaturase e  $\Delta$ -5 dessaturase. Os metabólitos produzidos dependem do tipo de ácidos graxos presentes na dieta. Por exemplo, quando CLA é

ofertado para ratos deficientes em ácido linoleico e ácido linolênico, os isômeros *cis-9,trans-11* e *cis-10,trans-12* CLA são convertidos em isômeros conjugados de ácido araquidônico<sup>18</sup>. Quando os ratos foram alimentados com uma dieta rica em ácidos graxos, o isômero *cis-9,trans-11* CLA foi convertido em  $\gamma$ -linoleico com configuração *cis* ou *trans* nas posições 8, 11, 13 como produto final. O isômero *cis-10,trans-12* CLA foi convertido em ácido  $\alpha$ -linoleico e em ácido hexadecadienoico<sup>19</sup>. Segundo Churrua *et al.*<sup>20</sup>, o isômero *trans-10,cis-12* é mais facilmente oxidado devido à posição das duplas ligações. Os metabólitos de CLA são incorporados nos componentes lipídicos do tecido adiposo, no fígado e nos rins<sup>16</sup>.

Estudo em animais demonstrou que os metabólitos de CLA são extensivamente excretados pelo corpo e expirados no ar (70% da dosagem total de CLA são convertidos em CO<sub>2</sub>) e menores quantidades são excretadas na urina e nas fezes<sup>16,21</sup>.

## ► Efeitos estudados da suplementação de ácido linoleico conjugado e mecanismos de ação propostos

### ■ Efeito do ácido linoleico conjugado no peso e na composição corporal de humanos

Foram encontrados 16 trabalhos estudando os efeitos do CLA na composição corporal de humanos entre o período de 2006 e 2011 (Quadro 28.1). Sete desses estudos foram conduzidos apenas com indivíduos saudáveis com excesso de peso e/ou obesidade (índice de massa corporal [IMC] > 25 kg/m<sup>2</sup>), enquanto cinco utilizaram apenas indivíduos com peso normal. Cinco trabalhos investigaram os efeitos do CLA associado à atividade física. A maioria dos estudos utilizou pessoas saudáveis, mas quatro investigaram o papel do CLA em indivíduos com distúrbios metabólicos, como hiperlipidemia, diabetes e síndrome metabólica. Do total de trabalhos, cinco utilizaram CLA em associação com outros suplementos (um com picolinato de cromo, um com aminoácidos – prolina, alanina e arginina – e dois com creatina e *whey protein*). A quantidade de CLA estudada variou de 1,3 a 8 g por dia. O CLA utilizado nos estudos normalmente constituía uma mistura de isômeros, com concentração equimolar dos isômeros *cis-9,trans-11* e *trans-10,cis-12*.

#### **Efeito do ácido linoleico conjugado na composição corporal em indivíduos com peso normal**

Os trabalhos realizados em homens e mulheres com peso normal apresentam resultados contraditórios de acordo com o perfil da população estudada (praticante ou não de atividade física e modalidade do treino), dosagem de CLA utilizado de forma isolada ou não e duração do tratamento. Ressalta-se que o único trabalho em que não houve qualquer alteração da composição corporal foi o de Lambert *et al.*<sup>33</sup>, cujos participantes não praticavam qualquer tipo de atividade física, sendo o único trabalho sem atividade física dentro desta categoria.

No estudo de Lambert *et al.*<sup>33</sup>, por exemplo, a suplementação de 3,9 g de CLA durante 12 semanas não teve efeito sobre a composição corporal de homens e mulheres não praticantes de atividade física, comparado com o grupo-placebo, que recebeu a mesma dose de óleo de girassol. Son *et al.*<sup>36</sup> mostraram que 3 g de CLA em associação com treino de 80 min de exercícios aeróbico e anaeróbico, 3 vezes/semana, durante 12 semanas, reduziram peso corporal, IMC e

percentual de gordura.

O estudo de Tarnopolsky *et al.*<sup>34</sup> mostrou que a suplementação de 6 g de CLA associada a 5 g de mono-hidrato de creatina por 6 meses aumentou os efeitos do treino de resistência em comparação com o grupo-placebo. Outros estudos que utilizaram CLA em associação com outros suplementos também apresentaram efeitos positivos. Cornish *et al.*<sup>35</sup> evidenciaram que a suplementação de 6 g de CLA, 9 g de creatina e 36 g de *whey protein* aumentou a massa magra e a força muscular durante treino de força. Além disso, os suplementos não afetaram a função renal, nem aumentaram o estresse oxidativo. A administração de 6 g de CLA associada a 9 g de creatina e 36 g de proteína durante 5 semanas também teve efeito na espessura do músculo extensor do joelho durante treino de resistência, como sugeriu Jantz<sup>37</sup>.

### **Efeito do ácido linoleico conjugado na composição corporal em indivíduos com sobrepeso ou obesidade**

Dos 11 trabalhos que avaliaram os efeitos do CLA na composição corporal em indivíduos saudáveis ou com distúrbios metabólicos com excesso de peso e obesidade, sete estudos sugeriram que a suplementação de CLA teve efeito positivo na redução do IMC, do percentual de gordura e da circunferência de cintura e quadril e aumento da massa magra<sup>23,24,26,27-30</sup>. Alguns desses estudos referiram efeitos indesejáveis como a redução da lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*)<sup>24,27</sup> e aumento de marcadores inflamatórios<sup>24</sup>.

No entanto, o estudo de Laso *et al.*<sup>29</sup> mostrou que a ingestão de 500 ml de leite enriquecido com 3 g de CLA apenas reduziu a massa adiposa em indivíduos com excesso de peso, mas não em obesos com sinais de síndrome metabólica. Além disso, os estudos de Venkatramanan *et al.*<sup>31</sup> e Joseph *et al.*<sup>32</sup> não mostraram efeito algum na  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos, nem nos níveis de lipídios do plasma em indivíduos com diabetes tipo 2 e hiperlipidemia, respectivamente. O estudo que avaliou os efeitos do CLA (óleo de tonalina) em combinação com o picolinato de cromo evidenciou que, em associação, estes dois suplementos não alteram a composição corporal, nem melhoram os índices metabólicos e os marcadores de risco cardiovascular<sup>25</sup>.

A inconsistência nos resultados pode ser atribuída às diferenças encontradas entre os estudos, tais como diferentes padrões e modalidades de atividade física ou ausência de treino, variação nas doses e concentrações dos isômeros do CLA, combinações com outros suplementos, tempo de intervenção e condições de saúde da população estudada.

### **Efeito do ácido linoleico conjugado na manutenção de peso pós-emagrecimento**

Apenas um trabalho encontrado avaliou os efeitos do CLA na prevenção do reganho de peso. O estudo envolveu 101 homens e mulheres com IMC > 28 kg/m<sup>2</sup> que receberam 3,4 g de CLA ou óleo de oliva durante 1 ano. Os resultados indicaram que não houve diferença significativa no peso corporal ou reganho de gordura corporal nos grupos investigados. Houve aumento de leucócitos após a suplementação. Contudo, o suplemento não teve efeito adverso, nem aumentou a resistência à insulina<sup>22</sup>.

### **Possíveis mecanismos de ação do ácido linoleico conjugado na composição corporal**

O ácido linoleico conjugado tem mostrado reduzir a adiposidade em vários estudos em ratos e em alguns estudos em humanos com excesso de peso e obesidade. Contudo, os mecanismos pelos quais o CLA age ainda não foram completamente elucidados. Alguns autores têm relatado o papel desse ácido graxo no metabolismo energético, a adipogênese, a inflamação, o metabolismo

QUADRO 28.1

Efeitos do ácido linoleico conjugado no peso e na composição corporal em estudos com modelos humanos publicados no período de 2006 a 2011.

Estudo	Sujeitos					Tratamento			
	n	Sexo (H/M)	Idade (anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Atividade física	Duração da ingestão de CLA	CLA		Placebo – Substância total (g/di
							Forma	Dose total (g/dia)	
Estudos realizados em indivíduos com excesso de peso e/ou obesidade saudáveis									
Larsen <i>et al.</i> <sup>22</sup>	101	H/M	-	> 28	-	1 ano	-	3,4	Óleo de oliva

Gaulhier <i>et al.</i> <sup>23</sup>	118	H/M	-	28 – 32	-	6 meses	-	3,4	3,4
Steck <i>et al.</i> <sup>24</sup>	48	H/M	-	> 29,9	-	12 semanas	<i>cis</i> -9, <i>trans</i> -11 e <i>trans</i> -10, <i>cis</i> -12	3,2 g ou 6,4 g (compararam duas doses) e 8 g de óleo de cártamo	
					30 min de			400 µg de Cr	



				0,5	caminhada ou <i>jogging</i>	semanas		+ 1,8 g de CLA	de óleo de c
Sahin <i>et al.</i> <sup>26</sup>	20	M	22 e 48	> 25	-	8 semanas	-	1,8	-
Racine <i>et al.</i> <sup>27</sup>	53	H/M	6 – 10	-	-	-	<i>cis</i> -9, <i>trans</i> -11 e <i>trans</i> -10, <i>cis</i> -12	3	3
Michishita <i>et al.</i> <sup>28</sup>	41	H/M	-	23 – 30		12 semanas	-	0,76 g de aminoácidos (lisi prolina, alanina e arginir 1,52 g de aminoácidos o de aminoácidos + 6 g de	
Estudos realizados em indivíduos com excesso de peso e/ou obesidade com distúrbios metabólicos									

Laso <i>et al.</i> <sup>29</sup>	60	H/M	35 – 65	25 – 35	Sinais de síndrome metabólica	12 semanas	<i>cis</i> -9, <i>trans</i> -11 e <i>trans</i> -10, <i>cis</i> -12	1/2 ℓ leite enriquecido com CLA ou placebo
Norris <i>et al.</i> <sup>30</sup>	55	M	-	> 29,9	Hiperlipidemia	32 semanas com intervalo de 4 semanas	-	8 g de CLA e 8 g de óleo de cártamo
Venkatramanan <i>et</i>			30 –			8 semanas com intervalo	c-9, t-11 e t-	Leite naturalmente enriquecido com 1,3 g de CLA ou leite enriquecido com uma m

						semanas		com 0,2 g de CLA	
Joseph <i>et al.</i> <sup>32</sup>	-	H	18/60	> 29,9	Diabetes tipo 2	-	<i>trans</i> -10, <i>cis</i> -12 e <i>cis</i> -9, <i>trans</i> -11	-	-
Estudos realizados em indivíduos com peso normal e saudáveis									
Lambert <i>et al.</i> <sup>33</sup>	62	H/M	-	-	-	12 semanas	-	3,9	Óleo de girassol
Tarnopolsky <i>et al.</i> <sup>34</sup>	39	H/M	-	-	Treino de resistência	6 meses	-	6 g de CLA + 5 g de mono de creatina ou placebo	
Cornish <i>et al.</i> <sup>35</sup>	69	H/M	22,5 ± 2,5 anos	-	Treino de força	5 semanas	-	6 g de CLA, 9 g de creatina de whey (CCP) ou 9 g de creatina e 36 g de whey placebo (CP) ou 36 g de placebo (P)	

Son <i>et al.</i> <sup>36</sup>	-	M	21 – 23	-	80 min de exercícios aeróbico e anaeróbico 3 vezes/semana	12 semanas	-	3 g de CLA – atividade física 3 g de CLA + atividade física 3 g de óleo de milho – atividade física 3 g de óleo de milho + atividade física
Jantz <sup>37</sup>	44	H/M	20	-	Treino de resistência	5 semanas	-	36 g de proteína + 9 g de CLA + 6 g de CLA ou 36 g de proteína + 9 g de creatina 36 g de proteína

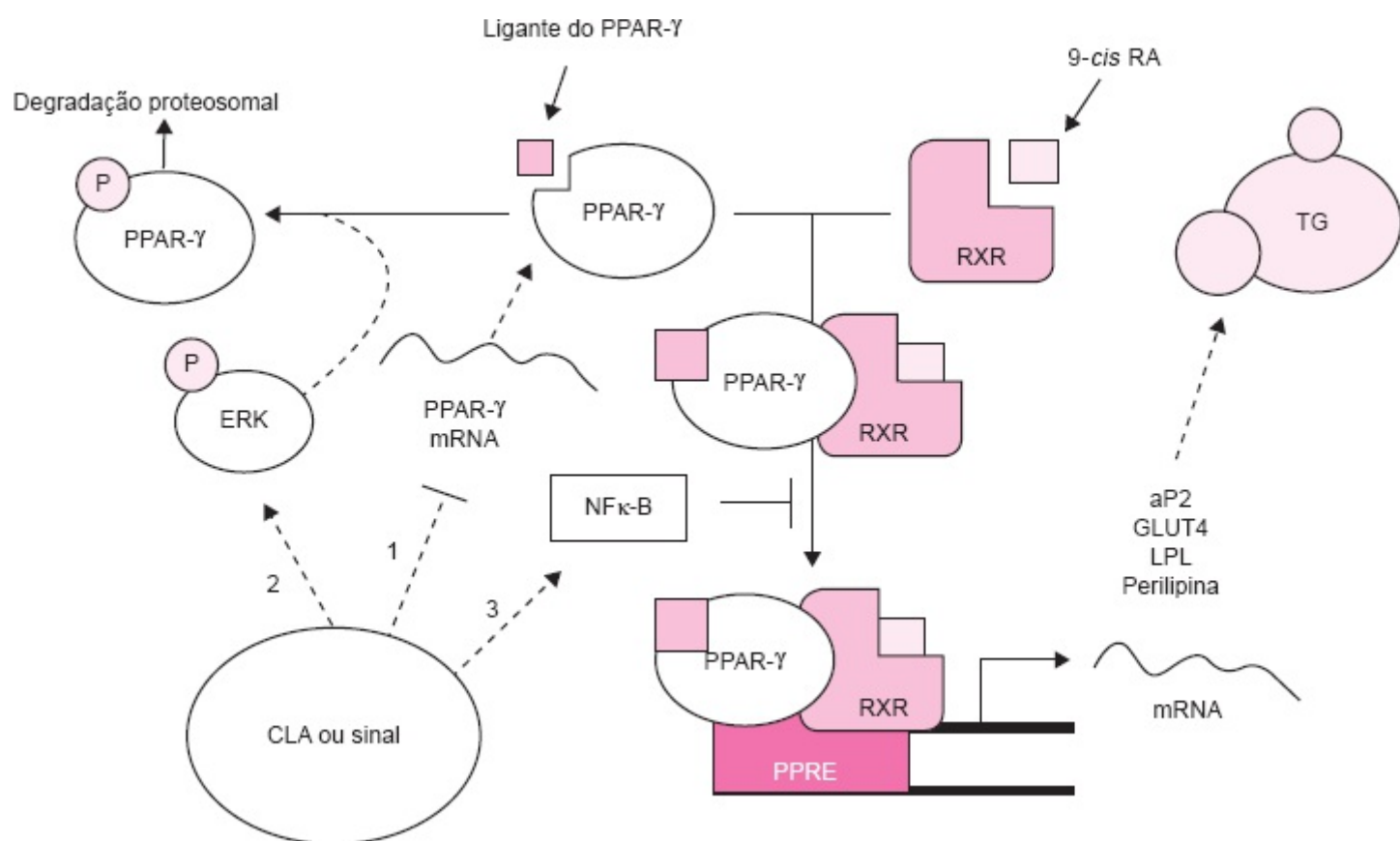
DEXA = absorvometria por raios X de dupla energia; HDL = lipoproteína de alta densidade; IL = interleucina; IMC = índice de massa corporal; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TMB = taxa metabólica basal; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade.

Um dos principais mecanismos pelos quais o CLA reduz a massa gorda corporal é a redução da ingestão energética ou o aumento do gasto energético. Contudo, nenhum estudo mostrou que CLA diminui a ingestão dietética em humanos. O mecanismo que pode explicar essa relação foi estudado por So *et al.*<sup>38</sup>, citado por Kennedy *et al.*<sup>39</sup>. Segundo esses autores, ratos que receberam 10-*trans*,12-*cis* CLA apresentaram uma redução na taxa de expressão gênica da pró-opiomelanocortina no neuropeptídeo Y (NPY) no hipotálamo, o que sugere que CLA exerce efeito nos genes hipotalâmicos que regulam o apetite. Para apoiar essa hipótese, uma injeção de isômeros misturados de CLA foi aplicada no hipotálamo de ratos e reduziu a expressão do NPY e da proteína agouti. Também há a hipótese de que a suplementação com CLA altere a palatabilidade da dieta, mas não há estudos que comprovem tal teoria.

O CLA tem mostrado reduzir a adiposidade pela elevação do gasto energético provocado pela termogênese ou oxidação de ácidos graxos em animais<sup>40,41</sup>. O aumento da termogênese pode estar associado a uma superexpressão das proteínas desacopladoras que facilitam o transporte de prótons pela membrana mitocondrial, convertendo energia para síntese de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) para produção de calor. CLA também aumentou a expressão de outra proteína mitocondrial, a carnitina palmitoiltransferase I (CPT-I) no tecido adiposo branco. Essa proteína está envolvida na captação de ácidos graxos pela mitocôndria e catalisa a oxidação de ácidos graxos. Em contrapartida, resultados de estudos em humanos ainda são controversos, mostrando que o uso de CLA não afeta a taxa metabólica basal ou a massa de gordura branca, nem o peso corporal. Apenas um estudo em humanos mostrou que CLA aumentou o gasto energético e

o peso corporal. Apenas um estudo em humanos mostrou que CLA aumentou o gasto energético e diminuiu o peso corporal em humanos durante o sono<sup>39,42,43</sup>.

A conversão de pré-adipócitos em adipócitos envolve a ativação de fatores-chave de transcrição, tais como o receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama (PPAR- $\gamma$ , *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) e citidina-adenosina-adenosina-timidina (CAAT)/proteínas ligadoras de ativadores de CAAT (CIEBP, *CAAT-enhancer-binding proteins*). Durante o processo de diferenciação, a atividade aumentada da CIEBP- $\beta$  e da CIEBP induz a transcrição de CIEBP- $\alpha$  e PPAR- $\gamma$ , os principais reguladores da diferenciação do adipócito. Há evidências que mostram que o CLA suprime a diferenciação dos adipócitos em animais e humanos<sup>44</sup>. O CLA reduz adipogênese e lipogênese, especialmente por aumentar PPAR- $\gamma$ , CIEBP- $\alpha$ , proteína ligadora de elemento regulador de esteroide 1C (SREBP1C, *sterol regulatory element-binding protein 1C*), receptor X hepático alfa (LXR- $\alpha$ , *liver X receptor alpha*) e proteína ligadora dos ácidos graxos dos adipócitos (aP2). CLA induz a ativação do fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B, *nuclear factor  $\kappa$ -B*) nos adipócitos e esta indução leva ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias. O NF $\kappa$ -B ou outros fatores de transcrição pró-inflamatórios podem interferir diretamente com a ativação do PPAR- $\gamma$  de genes-alvo (Figura 28.2)<sup>39,45,46</sup>.



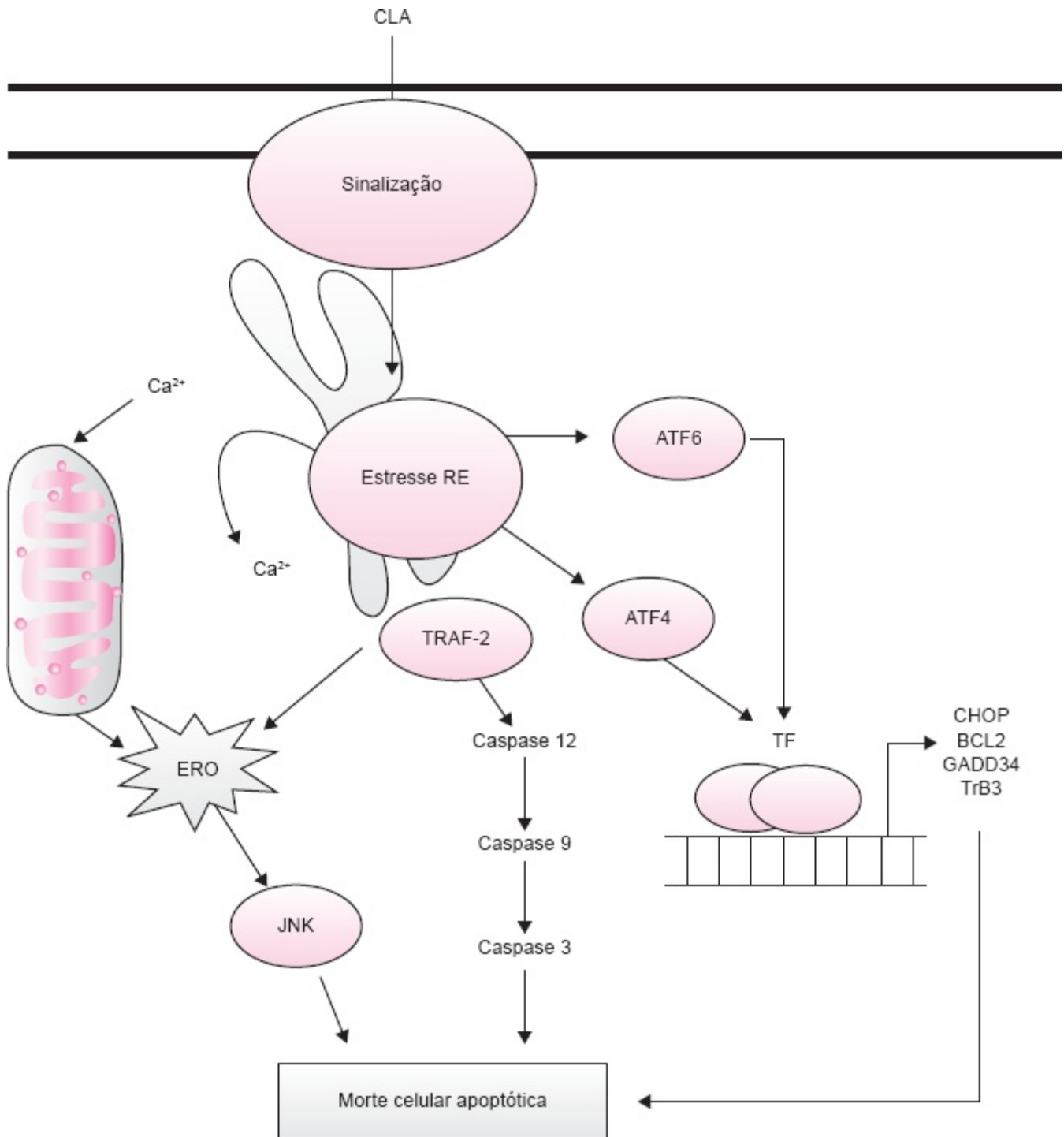
**Figura 28.2** Esquema do mecanismo do ácido linoleico conjugado (CLA) como antagonista da atividade do receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama (PPAR- $\gamma$ ). 10,12 CLA pode antagonizar a atividade do PPAR- $\gamma$ : 1) diminuindo a expressão gênica do PPAR- $\gamma$ ; 2) aumentando a degradação do PPAR- $\gamma$  via fosforilação, ubiquitinação e degradação proteossomal; ou 3) aumentando a ativação do fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B), inibindo a ligação do PPAR- $\gamma$  ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e, subsequentemente, induzindo a expressão gênica adipogênica e lipogênica. aP2 = proteína ligadora dos ácidos graxos dos adipócitos; ERK = cinases reguladas por sinal extracelular; GLUT4 = transportador de glicose 4; LPL = lipoproteína lipase; mRNA = ácido ribonucleico mensageiro; PPRE = elementos de resposta de proliferador

O tecido adiposo branco, além de estocar energia, tem a habilidade de produzir várias citocinas pró-inflamatórias. Essas adipocinas podem causar resistência à insulina, consequentemente suprimem a síntese lipídica e aumentam a lipólise nos adipócitos. Tratamento com 10-*trans*,12-*cis* CLA tem mostrado aumentar a expressão ou secreção de interleucina-6 (IL-6) e IL-8, bem como fator de necrose tumoral beta (TNF- $\beta$ , *tumor necrosis factor beta*) e IL-1- $\beta$  que suprime a atividade do PPAR- $\gamma$  e a sensibilidade à insulina<sup>39,45,47</sup>.

Além disso, CLA tem mostrado suprimir numerosas proteínas envolvidas na lipogênese, tais como lipoproteína lipase (LPL), acetil-coenzima A carboxilase (ACC), ácido graxo sintase (FAS, *fatty acid sintase*) e estearoil-coenzima A dessaturase (SCD, *stearoil coenzyme A desaturase*), que têm demonstrado diminuição pela suplementação com isômeros de CLA ou 10,12 CLA isolado<sup>39,48</sup>.

Outra possibilidade para o decréscimo da deposição de gordura pelo CLA é a apoptose. O aumento do TNF- $\alpha$  poderia causar apoptose das células adiposas. Contudo, é mais provável que haja redução no tamanho das células adiposas do que diminuição do seu número (Figura 28.3)<sup>45,47,49-51</sup>.





**Figura 28.3** Mecanismo de apoptose dos pré-adipócitos. *Trans*-10,*cis*-12 CLA provoca a morte celular apoptótica de pré-adipócitos pelo aumento do estresse do retículo endoplasmático (RE). *Trans*-10,12-*cis* ativa a sinalização *upstream* e induz o estresse celular. Esse estresse aumenta o cálcio intracelular, as espécies reativas de oxigênio (ERO) e as proteínas, que induzem juntos a apoptose. ATF = ativador de fatores de transcrição; BCL = gene BCL; CHOP = proteína homóloga C; CLA = ácido linoleico conjugado; GADD = proteína GADD; JNK = C-jun NH<sub>2</sub>-terminal cinase; TF = fator de transcrição; TRAF = fator associado ao receptor TNF; Trb = proteína Trb. Adaptada de Kennedy *et al.*<sup>39</sup>.

## ■ Efeito do ácido linoleico conjugado no perfil lipídico

O efeito do CLA no perfil lipídico também tem sido avaliado. Estudos em ratos têm mostrado que o CLA reduz o acúmulo de colesterol nas células espumosas, diminui o triacilglicerol plasmático de jejum, o colesterol total e o colesterol de LDL<sup>52–55</sup>. Em humanos, há poucos estudos que evidenciem os efeitos do CLA no perfil lipídico e a diminuição do risco de aterosclerose ou

outras doenças cardiovasculares.

Tholstrup *et al.*<sup>56</sup> avaliaram o efeito de isômeros de CLA nos marcadores de disfunção endotelial em 75 mulheres saudáveis na pós-menopausa. Estas receberam 5,5 g de óleo rico em uma mistura de CLA, ou óleo rico em c-9, t-11 proveniente do leite, ou azeite de oliva por 16 semanas. A razão colesterol total: colesterol de HDL, as concentrações de proteína C reativa, fibrinogênio, e inibidor 1 do ativador de plasminogênio foram elevadas nas mulheres suplementadas com a mistura de CLA em comparação com aquelas suplementadas com CLA obtido do leite. O nível de triacilglicerol foi significativamente maior e o de colesterol de HDL foi menor em mulheres suplementadas com a mistura de CLA em comparação com o azeite de oliva. Ambos os suplementos de CLA aumentaram a peroxidação lipídica. As citocinas do plasma, a IL-6 e o TNF- $\alpha$  não foram afetados pelos tratamentos. Esses resultados sugerem que o óleo contendo *trans*-10,*cis*-12 CLA teve efeito adverso nos marcadores clássicos da doença coronária vascular, enquanto c-9, t-11 CLA teve efeito mais neutro, embora tenha aumentado a peroxidação lipídica, comparado com o uso de azeite de oliva.

O estudo de Venkatramanan *et al.*<sup>31</sup> avaliou se o consumo de leite enriquecido natural ou sinteticamente com os isômeros *cis*-9,*trans*-11 e *trans*-10,*cis*-12 CLA alteram o perfil lipídico, incluindo as concentrações de colesterol total, LDL, HDL e triacilgliceróis; índices da função hepática; proteína C reativa; fator de necrose tumoral; e peso e composição corporal em indivíduos com excesso de peso e no *borderline* hiperlipidêmico. Os participantes foram divididos em três grupos, que receberam: 1) leite naturalmente enriquecido com CLA (1,3 g *cis*-9,*trans*-11); 2) leite enriquecido com uma mistura sintética de *trans*-10,*cis*-12 e *cis*-9,*trans*-11 (1,3 g); 3) leite-controle (0,02 g CLA). Os resultados do estudo mostraram que a suplementação com CLA não alterou o perfil lipídico e nem o peso e a composição corporal.

Os estudos de Racine *et al.*<sup>27</sup> e Steck *et al.*<sup>24</sup> mostraram que a suplementação com CLA tem efeito negativo nos níveis de colesterol de HDL em indivíduos com excesso de peso e obesidade, o que torna ainda mais preocupante a segurança da suplementação do CLA. Os estudos de Brown *et al.*<sup>57</sup> e Joseph *et al.*<sup>32</sup> também não mostraram efeitos do CLA no perfil lipídico em humanos.

## ■ Efeitos do ácido linoleico conjugado na sensibilidade à insulina e na inflamação

Os efeitos da suplementação com CLA na sensibilidade à insulina, na inflamação e no sistema imune são contraditórios e inter-relacionados. Alguns estudos mostram que o CLA previne o diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica; outros relatam que após o consumo de CLA ocorre hiperinsulinemia, ou até mesmo que a suplementação não altera o metabolismo glicídico.

O estudo de Syvertsen *et al.*<sup>58</sup>, por exemplo, avaliou a relação entre isômeros *trans*-10,*cis*-12 e *cis*-9,*trans*-11 e a resistência à insulina em homens e mulheres adultos, saudáveis, com excesso de peso e obesidade. O estudo envolveu 118 indivíduos que receberam placebo (azeite de oliva) e CLA (Clarinol®) por 6 meses. Uma subpopulação de 49 indivíduos aceitou participar do estudo de clampe euglicêmico hiperinsulinêmico no início do estudo e após 6 meses de suplementação com CLA, mas apenas 41 indivíduos completaram o teste de clampe. Os resultados mostraram que não houve diferença entre os dois grupos. Além disso, a taxa de concentração de insulina e a captação de glicose durante o clampe foram independentes do tratamento e do tempo. Verificou-se também nenhuma alteração quanto aos níveis de leptina, adiponectina e peptídio-C, o que sugeriu que o

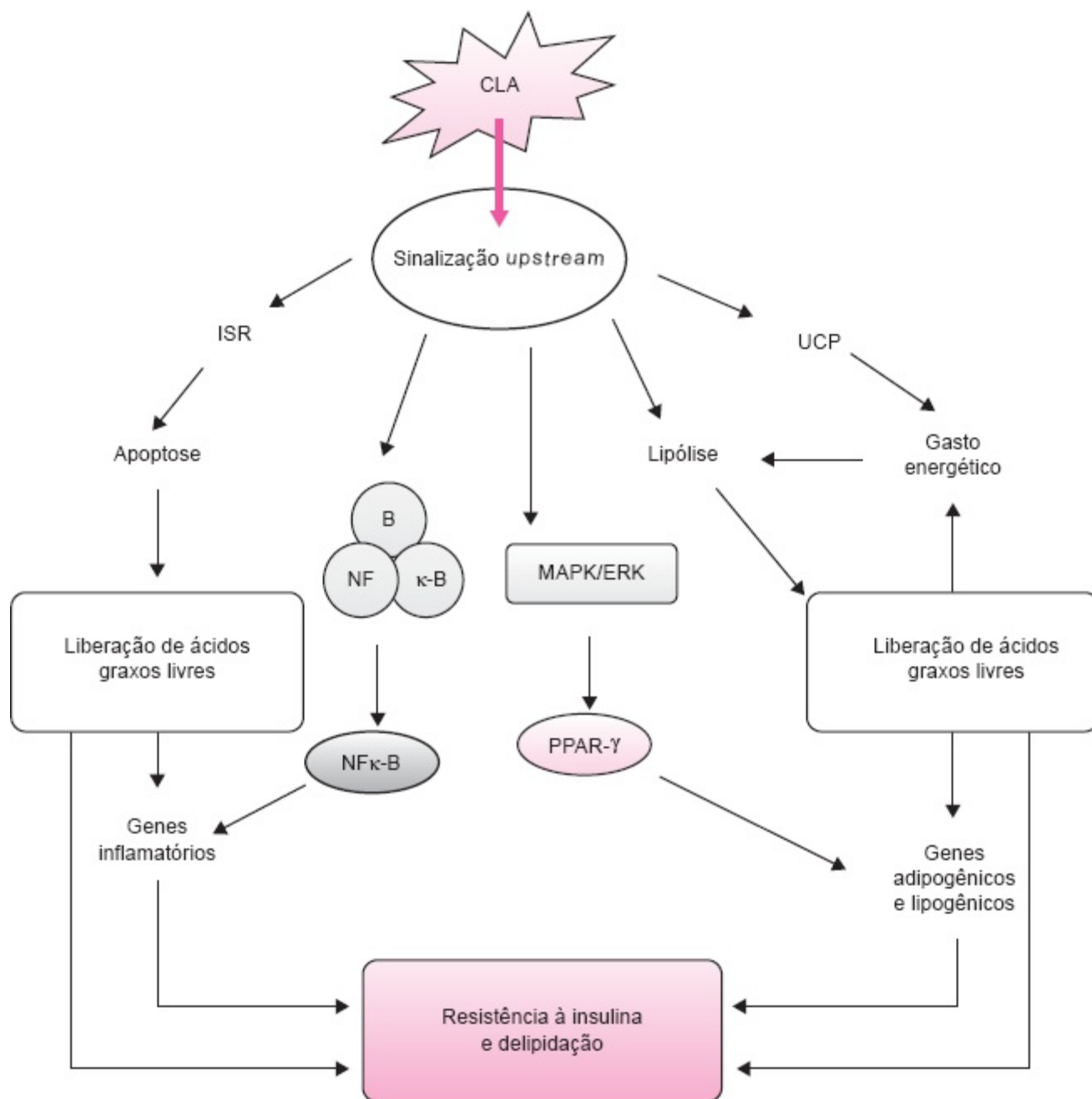
CLA não afeta o metabolismo da glicose ou a sensibilidade à insulina na população estudada. Por outro lado, Vemuri e Kelley<sup>59</sup> mostraram que a suplementação com ácido linoleico conjugado provoca hiperinsulinemia.

A indução da resistência à insulina pelo CLA pode estar relacionada às alterações nas concentrações plasmáticas de leptina. Vários estudos demonstraram que a suplementação de CLA reduziu a concentração plasmática de leptina e adiponectina em modelos animais e em humanos<sup>60-62</sup>. A diminuição de leptina e adiponectina estimula a hiperplasia das células  $\beta$ -pancreáticas, fazendo com que haja aumento da secreção de insulina, atenuando-se a sensibilidade a este hormônio. Também, o isômero 10-*trans*,12-*cis* pode induzir a sinalização que aumenta a apoptose, a liberação de ácidos graxos livres e a expressão de genes inflamatórios; ativa o NF $\kappa$ -B e as cinases reguladas por sinal extracelular (ERK, *extracellular-signal-regulated kinases*), antagonizando a atividade do PPAR- $\gamma$ , e aumenta as proteínas desacopladoras (UCP, *uncoupling proteins*) e a lipólise, elevando os níveis de ácidos graxos livres, o que causa resistência à insulina e delipidação (Figura 28.4).

Muitos estudos têm sido publicados avaliando como os ácidos graxos modificam as respostas imunológicas. Os mecanismos envolvidos nesses efeitos influenciam a sinalização celular, a expressão gênica, a estrutura e a função da membrana da célula<sup>1</sup>.

O ácido linoleico conjugado tem demonstrado modular a produção de eicosanoides, prostaglandinas, citocinas e imunoglobulinas por diferentes mecanismos de ação. Especificamente, é capaz de reduzir a concentração de imunoglobulina E (IgE) e, por consequência, reduzir a manifestação de reações alérgicas, atuando de três formas sobre as defesas imunológicas: 1) pela melhora da função das células T, aumentando a proliferação de linfócitos e aumentando a eficiência do sistema imune adaptativo para respostas específicas ao antígeno; 2) melhorando a resposta humoral pelo aumento da produção de IgA; 3) mediando a função dos macrófagos e reduzindo as respostas anti-inflamatórias. Além disso, o CLA pode alterar a produção de eicosanoides pela incorporação do ácido araquidônico na membrana das células e alterar os mecanismos de sinalização<sup>1,63</sup>.

A suplementação de CLA também foi relacionada ao aumento da peroxidação lipídica. O consumo de CLA resultou no aumento da peroxidação lipídica em 83% comparado com o grupo-controle, mas não afetou os marcadores de risco de doença cardiovascular, inflamação ou resistência à insulina<sup>64</sup>. Outro estudo sugeriu que a ingestão de 115 g de margarina por dia, rica em CLA (5,5 g de óleo com 39,4% de *cis*-9,*trans*-11 e 38,5% de *trans*-10,*cis*-12) por 5 semanas aumentou a peroxidação lipídica, mas não afetou outros marcadores de risco de doenças crônicas<sup>65</sup>.



**Figura 28.4** Mecanismo do ácido linoleico conjugado (CLA) no aumento da resistência à insulina e à delipidação. ISR = resposta ao estresse integrado; MAPK = proteína cinase ativada por mitógeno; NFκ-B = fator nuclear κ-B; PPAR-γ = receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama; UCP = proteínas desacopladoras. Adaptada de Kennedy *et al.*<sup>39</sup>.

Apesar dos efeitos do CLA na imunidade e na inflamação serem controversos, é possível que a resistência à insulina induzida pelo CLA seja consequência da redução da leptina plasmática e do aumento do estresse peroxidativo. Esses efeitos podem ter importância clínica, principalmente em relação ao possível aumento do risco de doenças cardiovasculares com a difusão do uso de suplementos que contenham CLA. Por isso, mais estudos devem ser realizados envolvendo mais parâmetros para mensurar a função imune e os possíveis efeitos do CLA e de seus isômeros isoladamente, antes que se indique o uso desta suplementação.

Um outro fator muito importante a ser considerado na suplementação isolada de CLA é que quantidades elevadas de ácidos graxos poli-insaturados na dieta podem aumentar as necessidades de vitamina E, pois quanto maior o número de ligações insaturadas, maior a possibilidade de peroxidação de ácidos graxos decorrentes da ação de radicais livres sobre eles. Considera-se que

seja necessário de 0,4 a 0,5 mg de vitamina E por grama de ácido graxo poli-insaturado na dieta<sup>66</sup>.

A fim de prevenir esse efeito da peroxidação lipídica nos usuários, a suplementação simultânea de vitamina E e CLA poderia ser uma opção viável. A vitamina E (tocoferol) é um dos mais efetivos antioxidantes lipossolúveis nos tecidos<sup>66</sup>, capaz de bloquear as reações em cadeia de formação de radicais livres, prevenindo a oxidação espontânea dos elementos poli-insaturados e protegendo, em termos funcionais, estruturas celulares importantes, como as membranas e estruturas mitocondriais, contra doenças neuronais, cardiovasculares, musculares e hematopoéticas<sup>67,68</sup>.

A capacidade do resveratrol em atenuar a inflamação e a resistência à insulina em adipócitos humanos causada pelo isômero *trans*-10,*cis*-12 do ácido linoleico conjugado também foi avaliada. Os resultados do estudo sugeriram que o resveratrol bloqueia o efeito inflamatório por evitar a ativação da cinase de sinalização extracelular e indução da expressão de genes inflamatórios (IL-6, IL-8, IL-1-β). O resveratrol suprimiu a ativação de prostaglandinas inflamatórias, fosfolipase A2, ciclo-oxigenase-2 e prostaglandina F<sub>2a</sub> (PGF<sub>2a</sub>). Além disso, esse composto atenuou o aumento do cálcio intracelular e de espécies reativas de oxigênio induzido pelo *trans*-10,*cis*-12 CLA associado ao estresse celular e ativação de proteínas relacionadas ao estresse (JNK e ativador do fator de transcrição 3). A resistência à insulina e a supressão da captação de ácidos graxos e triacilgliceróis foram atenuadas pelo resveratrol. Ainda, o resveratrol preveniu a inibição do receptor PPAR-γ e dos elementos de resposta de proliferador de peroxissomo (PPRE, *peroxisome proliferator response elements*) provocada pelo CLA<sup>69</sup>.

## ► Efeitos adversos, controvérsias e segurança

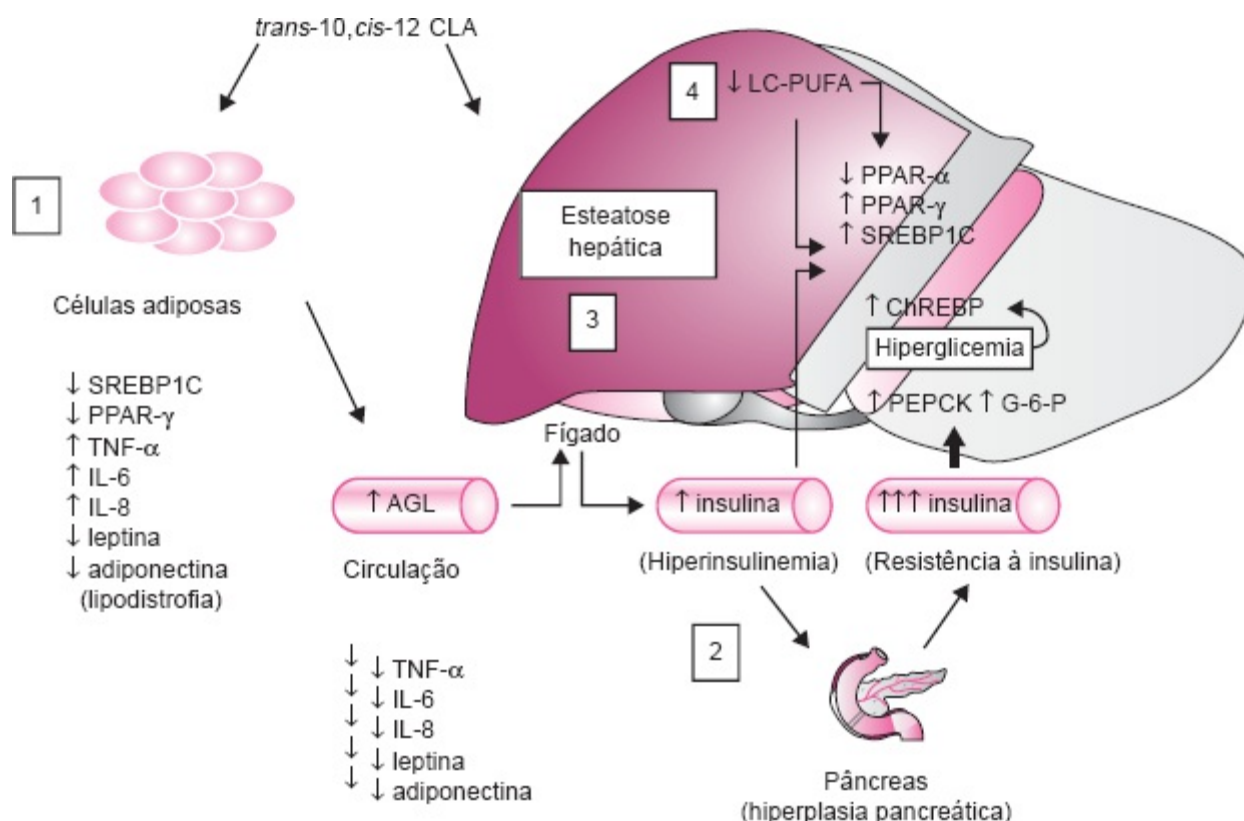
Apesar de algumas pesquisas a longo prazo terem indicado que o consumo de CLA geralmente é bem tolerado, alguns indivíduos podem apresentar desconforto gastrointestinal, incluindo sintomas como: diarreia, náuseas e dispepsia<sup>70</sup>. Um estudo sugeriu que CLA pode aumentar a resistência à insulina e os níveis de glicose em diabéticos. O mesmo estudo propõe que homens com obesidade abdominal e síndrome metabólica são mais suscetíveis a desenvolver hiperinsulinemia e resistência à insulina quando suplementados com CLA. Além disso, o excesso de CLA pode provocar esteatose hepática<sup>71</sup>. A Figura 28.5 esquematiza os efeitos do uso de CLA.

A indução da esteatose hepática pelo isômero *trans*-10,*cis*-12 CLA está associada à lipodistrofia em adição à resistência à insulina, como visto no mecanismo proposto anteriormente. Esses efeitos são atribuídos à redução da secreção de adiponectina<sup>71</sup>. Contudo, ainda são necessários mais estudos para a compreensão dos mecanismos moleculares da esteatose hepática induzida pelo CLA e a sua inter-relação com o conteúdo de ácidos graxos poli-insaturados no fígado.

Em contrapartida, Wanders *et al.*<sup>72</sup> avaliaram o efeito da ingestão de CLA sobre as funções renal e hepática. Vinte indivíduos receberam 14,6 g de *cis*-9,*trans*-11 CLA e 4,7 g de isômeros *trans*-10,*cis*-12 por 3 semanas. Os níveis de lactato desidrogenase aumentaram de 290,9 ± 43,6 para 322,5 ± 60,7 U/ℓ ( $p = 0,04$ ). Um indivíduo excedeu o limite máximo de 450 U/ℓ para 472 U/ℓ e outro mostrou uma elevação isolada de 55 U/ℓ. A glutamyltranspeptidase-γ também aumentou de 12,1 ± 5,9 para 13,5 ± 6,2 U/ℓ ( $p = 0,002$ ). A ingestão diária de 19,3 g de CLA por 3 semanas não produziu efeitos clinicamente relevantes nos marcadores das funções hepática e renal em voluntários saudáveis.



Vale ressaltar que, desde março de 2007, o CLA teve sua comercialização proibida no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob a resolução n. 833, a qual, após avaliar estudos científicos, alegou que o produto não apresenta comprovação de segurança de uso e eficácia<sup>70,73</sup>.



**Figura 28.5** Possível mecanismo de ação do ácido linoleico conjugado (CLA) sobre o acúmulo de gordura. (1) Lipodistrofia do tecido adiposo causada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução de adiponectinas levando ao aumento dos níveis circulantes de ácidos graxos livres (AGL). (2) Hiperinsulinemia induzida pela resistência à insulina. (3) Alterações no metabolismo hepático levando à esteatose hepática. (4) Alterações na composição de ácidos graxos no fígado. ChREBP = proteína ligadora de elemento regulador de carboidrato; IL = interleucina; LC-PUFA = ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa; PEPCK = fosfoenolpiruvato carboxicinase; PPAR-γ = receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama; SREBP1C = proteína ligadora de elemento regulador de esterol 1C; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa. Adaptada de Vyas *et al.*<sup>71</sup>.

Após a proibição, muitas empresas optaram pela comercialização do óleo de cártamo dentro da linha de produtos antiobesidade. Apesar de não possuir CLA em sua composição, esse óleo é uma matéria-prima usada para a produção sintética de CLA devido à quantidade elevada de ácido linoleico (ômega-6), sendo muito usado em produtos vendidos no mercado norte-americano. Portanto, muito cuidado é necessário na utilização de produtos importados contendo óleo de cártamo na sua composição.

## ► Fontes alimentares

Os produtos alimentares de ruminantes são as maiores fontes dietéticas do CLA para humanos. O CLA está presente em pequenas quantidades em laticínios, carne, óleos vegetais parcialmente



hidrogenados, leite humano e alimentos infantis<sup>74-78</sup>.

O Quadro 28.2 apresenta o conteúdo de CLA em alguns alimentos.

## QUADRO 28.2

### Conteúdo de ácido linoleico conjugado nos alimentos.

#### Laticínios

- Coalhada: 5,4 mg/g de gordura
- *Cottage*: 4,5 mg/g de gordura
- *Frozen yogurt*: 2,8 mg/g de gordura
- Iogurte desnatado: 4,4 mg/g de gordura
- Iogurte natural: 4,8 mg/g de gordura
- Leite (2% de gordura): 4,1 mg/g de gordura
- Leite homogeneizado: 5,5 mg/g de gordura
- Leite condensado: 7,0 mg/g de gordura
- Manteiga: 4,7 mg/g de gordura
- Nata: 6,1 mg/g de gordura
- Queijo *cheddar*: 4,1 mg/g de gordura
- Queijo *colby*: 6,1 mg/g de gordura
- Queijo mussarela: 4,9 mg/g de gordura
- Queijo parmesão: 3,0 mg/g de gordura
- Queijo ricota: 5,6 mg/g de gordura
- Sorvete: 3,6 mg/g de gordura
- Sour *cream*: 4,6 mg/g de gordura

#### Carnes: 5,8 mg/g de gordura

- Bovina: 2,7 mg/g de gordura
- Cordeiro: 4,3 mg/g de gordura
- Frango: 0,6 mg/g de gordura
- Peru: 0,9 mg/g de gordura
- Porco: 0,6 mg/g de gordura
- Salmão: 0,3 mg/g de gordura
- Vitela: 2,6 mg/g de gordura
- Gema de ovo: 0,6 mg/g de gordura

#### Oleaginosas

- Amendoim: 0,2 mg/g de gordura

#### Óleos

- Açafrão: 0,7 mg/g de gordura
- Girassol: 0,4 mg/g de gordura
- Oliva: 0,0 mg/g de gordura

## ► Referências bibliográficas

1. Crumb DJ. Conjugated linoleic acid (CLA): an overview. *Int J Appl Res Natural Products*. 2011;4(3).
2. Feitoza AB, Pereira AF, da Costa NF et al. Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutr Hosp*. 2009;24(4).
3. Huang Y-S, Yanagita T, Nagao K et al. Biological effects of conjugated linoleic acid. In: Chow CK. *Fatty Acids in Foods and their Health Implications*. 4. ed. Lexington: CRC Press; 2008.
4. Lee Y. Isomer specificity of conjugated linoleic acid (CLA):9E,11E-CLA. *Nutr Res Pract*. 2008;2(4):326-30.
5. Benjamin S, Spener F. Conjugated linoleic acids as functional food: an insight into their health benefits. *Nutr Metab*. 2009;6(36).
6. Hennessy AA, Ross RP, Devery R et al. The health promoting properties of the conjugated isomers of alpha-linolenic acid. *Chem Materials Sci*. 2011;46(2):105-19.
7. Park Y. Conjugated linoleic acid (CLA): good or bad trans fat? *J Food Composition and Analysis*. 2009;225:54-512.
8. Adolf R, Duval S, Emeken E. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in humans. *Lipids*. 2000;35(2):131-5.
9. Park HG, Heo W, Kim SB et al. Production of conjugated linoleic acid (CLA) by *Bifidobacterium breve* LMC520 and its compatibility with CLA-producing rumen bacteria. *J Agric Food Chem*. 2011;59(3):984-8.
10. Mosley EE, Shafii B, Moate PJ et al. *Cis*-9, *trans*-11 conjugated linoleic acid is synthesized directly from vaccenic acid in lactating dairy cattle. *J Nutr*. 2006;136(3):570-5.
11. Mosley EE, McGuire MK, Williams JE et al. *cis*-9, *trans*-11 conjugated linoleic acid is synthesized from vaccenic acid in lactating women. *J Nutr*. 2006;136(9):2297-301.
12. Park Y, Pariza MW. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). *Food Res Int*. 2007;40(3):311-23.
13. Khanal RC, Dhiman TR. Biosynthesis of conjugated linoleic acid (CLA): a review. *Pakistan J Nutr*. 2004;3(2):72-81.
14. Palmquist DL, Lock AL, Shingfield KJ et al. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants and humans. *Adv Food Nutr Res*. 2005;50:179-217.
15. Devillard E, McIntosh FM, Duncan SH et al. Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid. *J Bacteriol*. 2007;189(6):2566-70.
16. ERNA. Conjugated linoleic acid. ERNA; 2008.
17. Snider MD, McGarry JD, Hanson RW. Metabolismo de lipídeos I: síntese, armazenamento e utilização de ácidos graxos e triacilgliceróis. In: Devlin TM. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. São Paulo: Edgard Blucher; 2007.
18. Banni S. Conjugated linoleic acid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(3):261-6.
19. Banni S. Distribution of conjugated linoleic acid and metabolites in different lipid fractions in the rat liver. *J Lipid Res*. 2001;42(7):1056-61.
20. Churrua I, Fernández-Quintela A, Portillo MP. Conjugated linoleic acid isomers: differences in metabolism and biological effects. *Biofactors*. 2009;35(1):105-11.
21. Sergiel JP. Beta-oxidation of conjugated linoleic acid isomers and linoleic acid in rats. *Lipids*. 2001;36(12):1327-9.
22. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing conjugated linoleic acid for the treatment of obesity – evidence from animal and human studies. *J Lipid Res*. 2003;44(12):2234-

23. Gaullier J-M, Halse J, Hoivik HO et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Brit J Nutr.* 2007;97:550-60.
24. Steck SE, Chalecki AM, Miller P et al. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increases lean body mass in obese humans. *J Nutr.* 2007;137(5):1188-93.
25. Diaz ML, Watkins BA, Anderson RA et al. Chromium picolinate and conjugated linoleic acid do not synergistically influence diet- and exercise-induced changes in body composition and health indexes in overweight women. *J Nutr Biochem.* 2008;19(1):61-8.
26. Sahin H, Uyanik F, Inanc N. Effects of conjugated linoleic acid on body composition and selected biochemical parameters in obese women. *Pakistan J Nutr.* 2008;7(4):546-9.
27. Racine NM, Watras AC, Carrel AL et al. Effect of conjugated linoleic acid on body fat accretion in overweight or obese children. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1157-64.
28. Michishita T, Kobayashi S, Katsuya T et al. Evaluation of the antiobesity effects of an amino acid mixture and conjugated linoleic acid on exercising healthy overweight humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Int Med Res.* 2010;38(3):844-59.
29. Laso N, Brugué E, Vidal J et al. Effects of Milk supplementation with conjugated linoleic acid (isomers *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12) on body composition and metabolic syndrome components. *Brit J Nutr.* 2007;98:860-7.
30. Norris LE, Collene AL, Asp ML et al. Comparison of dietary conjugated linoleic acid with safflower oil on body composition in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:468-76.
31. Venkatramanan S, Joseph SV, Chouinard PY et al. Milk enriched with conjugated linoleic acid fails to alter blood lipids or body composition in moderately overweight, borderline hyperlipidemic individuals. *J Am Coll Nutr.* 2010;29:152-9.
32. Joseph SV, Jacques H, Plourde M et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 8 weeks does not affect body composition, lipid profile, or safety biomarkers in overweight, hyperlipidemic men. *J Nutr.* 2011;141(7):1286-91.
33. Lambert EV, Goedcke JH, Bluett K et al. Conjugated linoleic acid *versus* high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. *Brit J Nutr.* 2007;97:1001-11.
34. Tarnopolsky M, Zimmer A, Paikin J et al. Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults. *PLoS One*; 2007.
35. Cornish SM, Candow DG, Jantz NT et al. Conjugated linoleic acid combined with creatine monohydrate and whey protein supplementation during strength training. *Int J Sport Nutr Exer Metab.* 2009;19(1):79-96.
36. Son SJ, Lee JE, Park EK et al. The effects of conjugated linoleic acid and/or exercise on body weight and body composition in college women with high body fat mass. *Korean J Food Sci Technol.* 2009;41(3):307-12.
37. Jantz NT. Conjugated linoleic acid combined with creatine monohydrate and whey protein supplementation during strength training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2009;19(1).
38. So MHH, Tse IMY, Li ETS. Dietary fat concentration influences the effects of *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid on temporal patterns of energy intake and hypothalamic expression of appetite-controlling genes in mice. *J Nutr.* 2009;139(1):145-51.
39. Kennedy A, Martinez K, Schmidt S et al. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *J Nutr Biochem.* 2011;21(3):171-9.
40. Jorgensen H, Hansen CH, Mu H et al. Protein and energy metabolism of young male wistar rats fed

- conjugated linoleic acid as structural triacylglycerol. Arch Animal Nutr. 2010;64(4).
41. Nagao K, Wang YM, Inoue N et al. The 10-trans, 12-cis isomer of conjugated linoleic acid promotes energy metabolism in OLETF rats. Nutr. 2003;19:652-6.
  42. Wendel AA, Purushotham A, Liu L-F et al. Conjugated linoleic acid induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of ob/ob mice. Chem Mat Sci. 2009;44(11):975-82.
  43. Close RN, Schoeller DA, Watras AC et al. Conjugated linoleic acid supplementation alters the 6-mo change in fat oxidation during sleep. Am J Clin Nutr. 2007;86(3):797-804.
  44. Belda BJ, Thompson JT, Eser PO et al. 10E12Z CLA alters adipocyte differentiation and adipocyte cytokine expression and induces macrophage proliferation. J Nutr Biochem; 2011. [Epub ahead of print].
  45. Kennedy A, Martinez K, Chung S et al. Inflammation and insulin resistance induced by *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid depend on intracellular calcium levels in primary cultures of human adipocytes. J Lip Res. 2011;51:1906-17.
  46. Martinez K, Kennedy A, McIntosh MK. JNK inhibition by SP600125 attenuated *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid-mediated regulation of inflammatory and lipogenic gene expression. Lipids. 2011;46:885-92.
  47. Kennedy A, Chung S, Lapoint K et al. *Trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid antagonizes ligand-dependent PPAR-gamma activity in primary cultures of human adipocytes. J Nutr. 2008;138(3):455-61.
  48. Li JJ, Huang CJ. Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. Mol Nut Food Res. 2008;52(6):631-45.
  49. Tsuboyama-Kasaoka N et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. Diabetes. 2000;49:1534-42.
  50. Yang J-Y, Della-Fera MA, Hausman DB et al. Enhancement of ajoene-induced apoptosis by conjugated linoleic acid in 3T3-L1 adipocytes. Apoptosis. 2007;12:1117-28.
  51. Fischer-Posovszky P, Kukulius V, Zulet MA et al. Conjugated linoleic acids promote human fat cell apoptosis. Horm Metab Res. 2007;39(3):186-91.
  52. Ringseis R, Wen G, Saal D et al. Conjugated linoleic acid isomers reduce cholesterol accumulation in acetylated LDL-induced mouse RAW264,7 macrophage-derived foam cells. Chem Materials Sci. 2008;43(10):913-23.
  53. Jacome-Sosa MM, Lu J, Wang Y et al. Increased hypolipidemic benefits of *cis*-9,*trans*-11 conjugated linoleic acid in combination with *trans*-11 vaccenic acid in a rodent model of the metabolic syndrome, the JCR:LA-cp rat. Nutr Metab. 2010;7(60).
  54. Kostogrys RB, Pisulewski PM. Effect of conjugated linoleic acid (CLA) on lipid profile and liver histology in laboratory rats fed high-fructose diet. Environm Toxicol Pharmacol. 2010;30(3):245-50.
  55. Saha SS, Chakraborty A, Ghosh S et al. Comparative study of hypocholesterolemic and hypolipidemic effects of conjugated linolenic and isomers against induced biochemical perturbations and aberration in erythrocyte membrane fluidity. Eur J Nutr. 2011.
  56. Tholstrup T, Raff M, Straarup EM et al. An oil mixture with *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid increases markers of inflammation and *in vivo* lipid peroxidation compared with *cis*-9,*trans*-11 conjugated linoleic acid in postmenopausal women. J Nutr. 2008;138(8):1445-51.
  57. Brown AW, Trenkle AH, Beitz DC. Diets high in conjugated linoleic acid from pasture-fed cattle did not alter markers of health in young women. Nutr Res. 2011;31(1):33-41.
  58. Syvertsen C, Halse J, Hoivik HO et al. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. Int J Obes. 2007;31:1148-54.
  59. Vemuri M, Kelley DS. Insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease induced by conjugated linoleic acid in humans. Nutr Health. 2010;parte 2:133-47.
  60. Gudbrandsen OA, Rodríguez E, Wergedahl H et al. *Trans*-10, *cis*-12-conjugated linoleic acid reduces the

- hepatic triacylglycerol content and the leptin mRNA level in adipose tissue in obese Zucker fa/fa rats. *Brit J Nutr.* 2009;102:803-15.
61. Purushotham A, Wendel AA, Liu L-F et al. Maintenance of adiponectin attenuates insulin resistance induced by dietary conjugated linoleic acid in mice. *J Lip Res.* 2007;48:444-52.
  62. Pérez-Matute P, Martínez JA, Fernández-Otero MP et al. Conjugated linoleic acid inhibits glucose metabolism, leptin and adiponectin secretion in primary cultured rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;268(1-2):50-8.
  63. Turpeinen AM, Ylonen N, Von Willebrand E et al. Immunological and metabolic effects of *cis*-9, *trans*-11 – conjugated linoleic acid in subjects with birch pollen allergy. *Brit J Nutr.* 2008;112-9.
  64. Raff M, Tholstrup T, Basu S et al. A diet rich in conjugated linoleic acid and butter increases lipid peroxidation but does not affect atherosclerotic, inflammatory, or diabetic risk marker in healthy young men. *J Nutr.* 2008;138(3):509-14.
  65. Raff M et al. A diet rich in conjugated linoleic acid and butter increases lipid peroxidation, but does not affect atherosclerotic, inflammatory, or diabetic risk markers in healthy young man. *J Nutr.* 2008;138(4).
  66. Cozzolino SMF. Vitamina E (tocoferol). In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. Baurer: Manole; 2005 (p. 272-88).
  67. Liu M. Mixed tocopherols have a stronger inhibitory effect on lipid peroxidation than alfa-tocopherol alone. *J Cardiovascular Pharmacol.* 2002;39(5):714-21.
  68. Bertoni-Freddari C et al. Morphometric investigations of the mitochondrial damage in ceroid lipopigment accumulation due to vitamin E deficiency. *Arch Gerontol Geriatry.* 2002;34(3):269-74.
  69. Kennedy A, Overman A, Lapoint K et al. Conjugated linoleic acid-mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes are attenuated by resveratrol. *J Lipid Res.* 2009;50:225-32.
  70. Gonçalves DC, Lira FS, Zanchi NE et al. Ácido linoleico conjugado e exercício: potencial efeito sobre o metabolismo lipídico. *Rev Mackenzie de Ed Física e Esporte.* 2009;8(1):83-6.
  71. Vyas D, Kadegowda AKG, Erdman RA. Dietary conjugated linoleic acid and hepatic steatosis: species-specific effects on liver and adipose lipid metabolism and gene expression. *J Nutr Metab;* 2012:932928.
  72. Wanders AJ, Leder L, Banga JD et al. A high intake of conjugated linoleic acid does not affect liver and kidney function tests in healthy human subjects. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(2):587-90.
  73. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RE n. 833 de 28 de março de 2007. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em 28/11/2011.
  74. Tyagi A, Tyagi AK, Singh RRB et al. Designing milk and meat products with enhanced conjugated linoleic acid (CLA) content: a review. *Indian J Animal Nutr.* 2011;28(1).
  75. Ximenes RSF. Perfil de ácidos graxos da carne bovina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina Veterinária, 2009.
  76. Dietetic Baby Food Formula Containing Conjugated Linoleic Acids. Disponível em: <http://www.freepatentsonline.com/EP0909132.pdf>. Acesso em 06/02/2012.
  77. Prandini A, Sigolo S, Tansini G et al. Different level of conjugated linoleic acid (CLA) in dairy products from Italy. *J Food Composition Analyses.* 2007;20(6):472-9.
  78. Schmid A, Collomb M, Bee G et al. Conjugated linoleic acid in meat and meat products: a review. *Meat Sci.* 2006;73(1):29-41.
  79. Evans ME, Brown JM, McIntosh MK. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid (CLA) on adiposity and lipid metabolism. *J Nutr Biochem.* 2002;13(9):508-16.
  80. Lin H et al. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J Dairy Sci.* 1995;78(11):2358-65.
  81. Chin SF. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of

anticarcinogens. J Food Composition Analysis. 1992;5(3):185-97.



# Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3 e Exercício Físico

Marcelo Macedo Rogero



## ► Introdução

Ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) consistem em duas famílias, ômega-3 e ômega-6, caracterizadas pela localização da dupla ligação, que é designada a partir da primeira dupla ligação em relação ao grupamento metil terminal na molécula do ácido graxo. O ácido linoleico e o ácido  $\alpha$ -linolênico são exemplos de AGPI das famílias ômega-6 e ômega-3, respectivamente, sendo que esses dois ácidos graxos não são sintetizados em humanos e a ausência de sua ingestão causa sinais e sintomas de deficiência, o que categoriza esses nutrientes como essenciais para humanos e, deste modo, devem ser consumidos na dieta<sup>1,2</sup>.

Estudos antropológicos e epidemiológicos e também em nível molecular indicam que o ser humano da Era Paleolítica – 40.000 anos atrás – tinha uma razão de consumo entre AGPI ômega-6 e ômega-3 de cerca de 1:1, principalmente devido à elevada ingestão de fontes marinhas e vegetais de AGPI ômega-3 (Quadro 29.1)<sup>3</sup>. Atualmente, o ser humano ingere uma dieta rica em AGPI ômega-6, principalmente pelo aumento da produção de óleos extraídos de grãos – como o milho – e do açafrão, os quais apresentam uma razão ômega-6:ômega-3 estimada entre 8:1 e 12:1, respectivamente. A Figura 29.1 mostra as alterações relacionadas à ingestão percentual de calorias provindas dos lipídios totais na dieta, de ácidos graxos saturados e de AGPI ômega-3 e ômega-6, ocorridas principalmente a partir da Revolução Industrial, que acarretou a

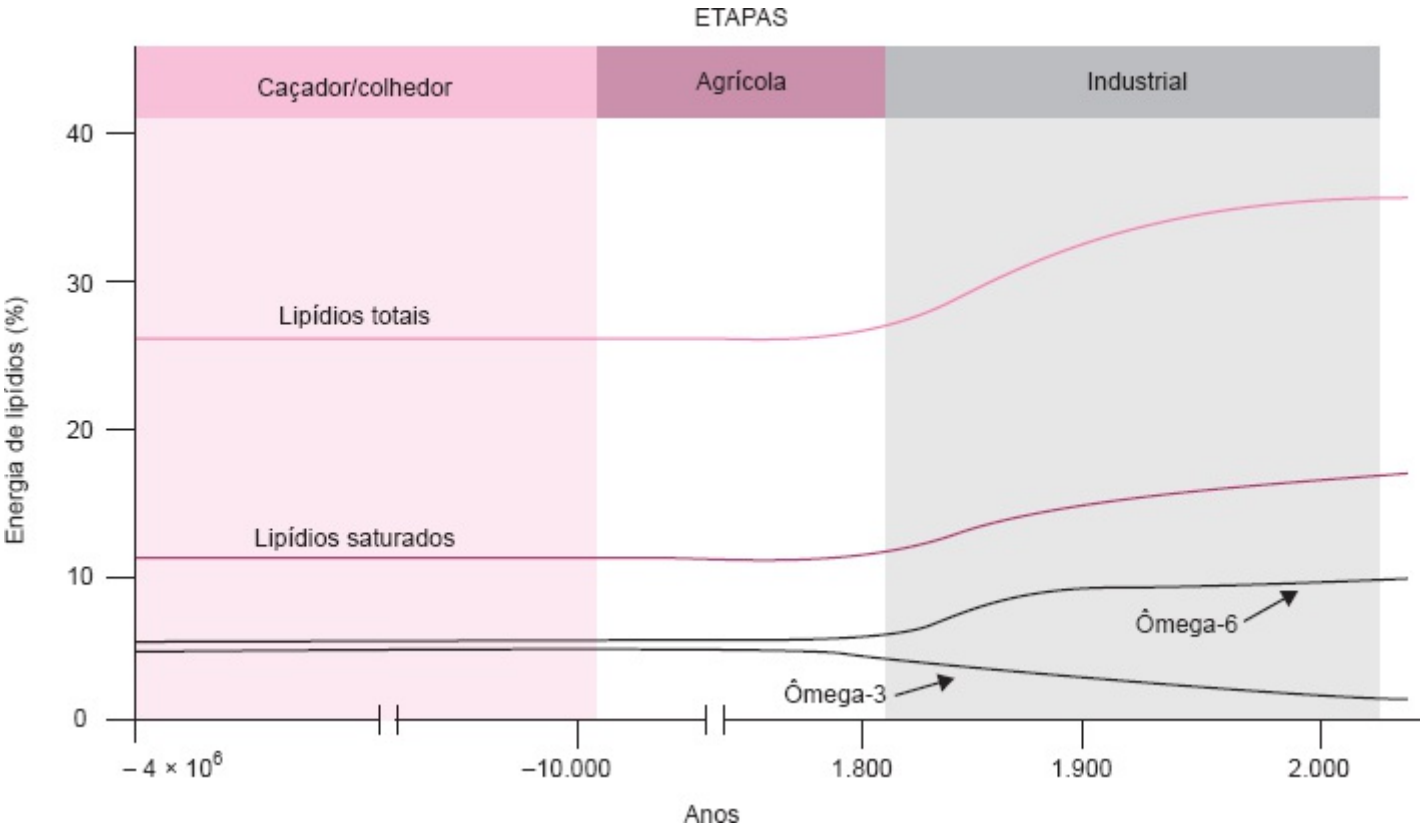
industrialização dos alimentos<sup>3</sup>. Nesse contexto, cabe ressaltar que essas rápidas alterações na dieta, particularmente nos últimos 100 anos, são potentes promotoras de doenças crônicas não transmissíveis, como aterosclerose, hipertensão arterial, obesidade, diabetes e câncer<sup>4-7</sup>.

QUADRO 29.1

Razão de ingestão entre os ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 e ômega-3 em diversas populações.

População	Ômega-6:ômega-3
Paleolítico	0,79
Grécia antes de 1960	1 – 2
EUA (atual)	16,74
Reino Unido e Europa Setentrional (atual)	15
Japão (atual)	4

Adaptado de Simopoulos<sup>3</sup>.



**Figura 29.1** Alterações no consumo de ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 e ômega-3 durante a evolução do ser humano. Adaptada de Simopoulos<sup>3</sup>.

Os efeitos da ingestão de AGPI ômega-3 também têm sido investigados em relação ao exercício físico. Dentre esses efeitos destaca-se o possível papel dos AGPI ômega-3 no metabolismo de carboidratos e de lipídios, na deformabilidade de eritrócitos, no consumo máximo de oxigênio, na asma induzida pelo exercício e na diminuição e prevenção de lesões musculares e processos inflamatórios decorrentes do exercício físico.

### ► Biossíntese de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3

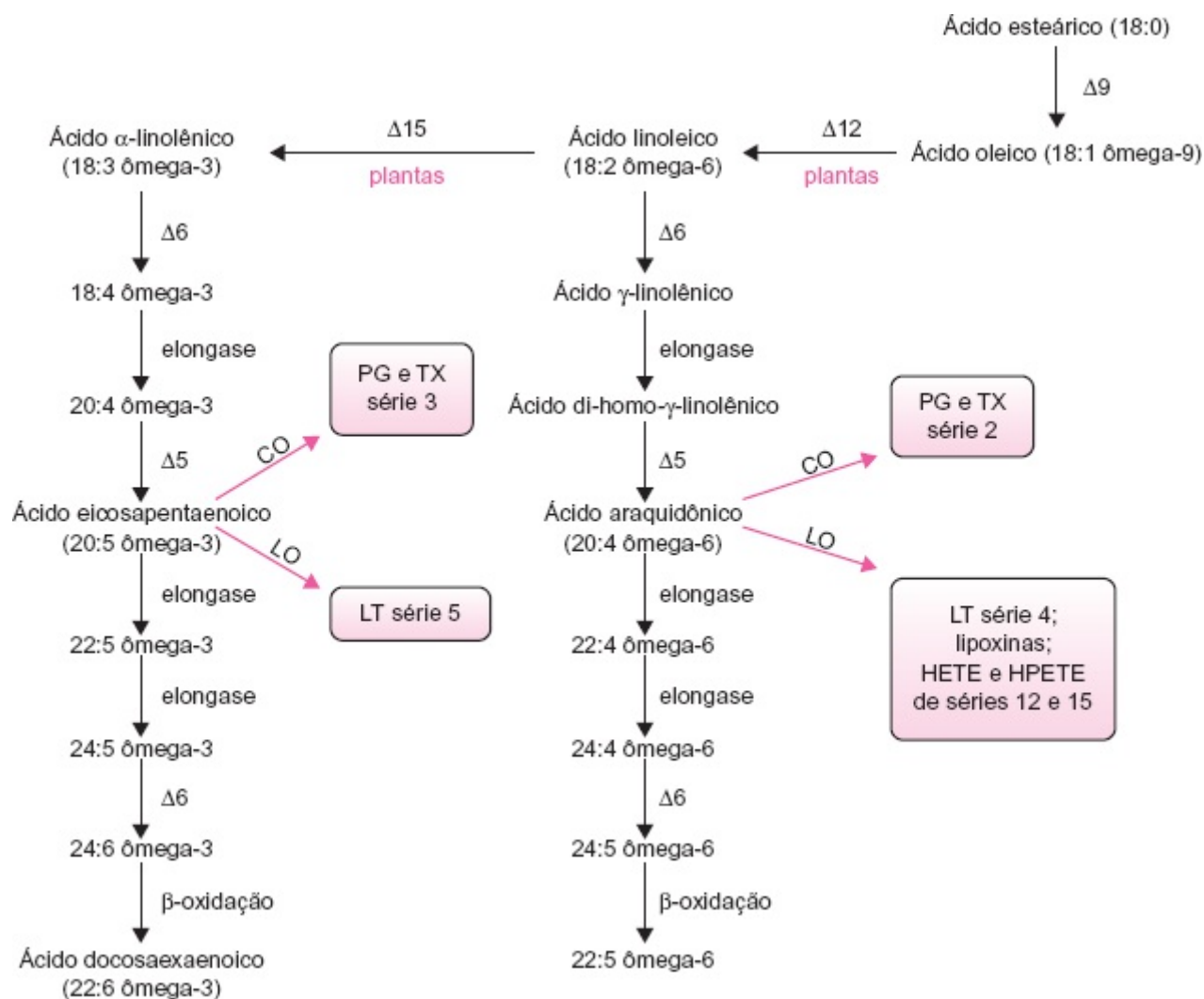
Todos os mamíferos podem sintetizar ácidos graxos *de novo* a partir da molécula de acetil-coenzima A (acetil-CoA). O produto final da enzima ácido graxo sintetase é o ácido palmítico (16:0), o qual pode ser alongado para a forma de ácido esteárico (18:0). Existe pouca necessidade de síntese de ácidos graxos saturados em indivíduos que vivem no Ocidente, uma vez que a dieta normalmente fornece quantidades adequadas deste nutriente. Todavia, membranas celulares necessitam de ácidos graxos insaturados para manterem sua estrutura, fluidez e função. Portanto, existe um mecanismo para a introdução de duplas ligações (ou seja, dessaturação). A introdução de uma dupla ligação entre os carbonos 9 e 10 é catalisada pela enzima  $\Delta^9$ -dessaturase, presente tanto em plantas quanto em animais. Essa enzima resulta na conversão de ácido esteárico em ácido oleico (18:1 ômega-9). Plantas, diferentemente de animais, podem inserir duplas ligações na molécula de ácido oleico entre as duplas ligações existentes na posição C-9 e o grupamento metil terminal da cadeia de carbonos; uma  $\Delta^{12}$ -dessaturase converte o ácido oleico em ácido linoleico (18:2 ômega-6), enquanto uma  $\Delta^{15}$ -dessaturase converte o ácido linoleico em ácido  $\alpha$ -linolênico (18:3 ômega-3) (Figura 29.2)<sup>8-12</sup>.

Muitas plantas marinhas, especialmente algas unicelulares presentes no fitoplâncton, também executam a elongação da cadeia e, deste modo, a dessaturação do ácido  $\alpha$ -linolênico gera AGPI ômega-3 com 20 e 22 carbonos e 5 ou 6 duplas ligações. É a formação desses AGPI ômega-3 de cadeia longa por algas marinhas e sua transferência por meio da cadeia alimentar que promove a abundância dos ácidos eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) (20:5 ômega-3) e docosaexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*) (22:6 ômega-3) em alguns óleos de peixes marinhos, os quais são biologicamente mais potentes em relação ao ácido  $\alpha$ -linolênico<sup>10,11,13</sup>.

Células animais podem converter o ácido  $\alpha$ -linolênico em EPA e DHA, ao mesmo tempo em que, por meio de séries similares de reações, o ácido linoleico pode ser convertido, via ácido  $\gamma$ -linolênico (18:3 ômega-6) e ácido di-homo- $\gamma$ -linolênico (20:3 ômega-6), em ácido araquidônico (20:4 ômega-6). Cabe destacar que as famílias de AGPI ômega-9, ômega-6 e ômega-3 não são metabolicamente interconvertíveis em mamíferos. Além disso, elevada ingestão de EPA e DHA resulta em diminuição da concentração tecidual de ácido araquidônico e aumento da concentração de EPA e DHA, respectivamente<sup>10,14</sup>.

Em relação à capacidade de conversão do ácido  $\alpha$ -linolênico para AGPI de cadeia mais longa, como EPA e DHA, estudos em humanos têm demonstrado que o aumento da ingestão do ácido  $\alpha$ -linolênico por períodos de semanas a meses resulta em aumento da proporção de EPA em lipídios plasmáticos, eritrócitos, leucócitos, plaquetas e leite materno, porém, não há aumento da concentração de DHA, o qual pode declinar em alguns *pools* mediante alta ingestão de  $\alpha$ -linolênico. Estudos com isótopos estáveis indicam que a conversão de  $\alpha$ -linolênico em EPA

ocorre, mas é limitada em homens, ao mesmo tempo em que a posterior conversão de EPA em DHA é muito baixa. A conversão fracional de  $\alpha$ -linolênico em AGPI ômega-3 de cadeia mais longa é maior em mulheres, fato este que está relacionado aos efeitos regulatórios do estrógeno. Além disso, verifica-se que menor proporção do  $\alpha$ -linolênico é utilizada para  $\beta$ -oxidação em mulheres em comparação com homens. A maior capacidade de conversão de  $\alpha$ -linolênico em AGPI de cadeia mais longa em mulheres pode ser importante para atender a demanda de DHA do feto e do neonato. Em resumo, o AGPI  $\alpha$ -linolênico é uma limitada fonte de AGPI ômega-3 de cadeia mais longa – EPA e DHA – em humanos<sup>15,16</sup>.



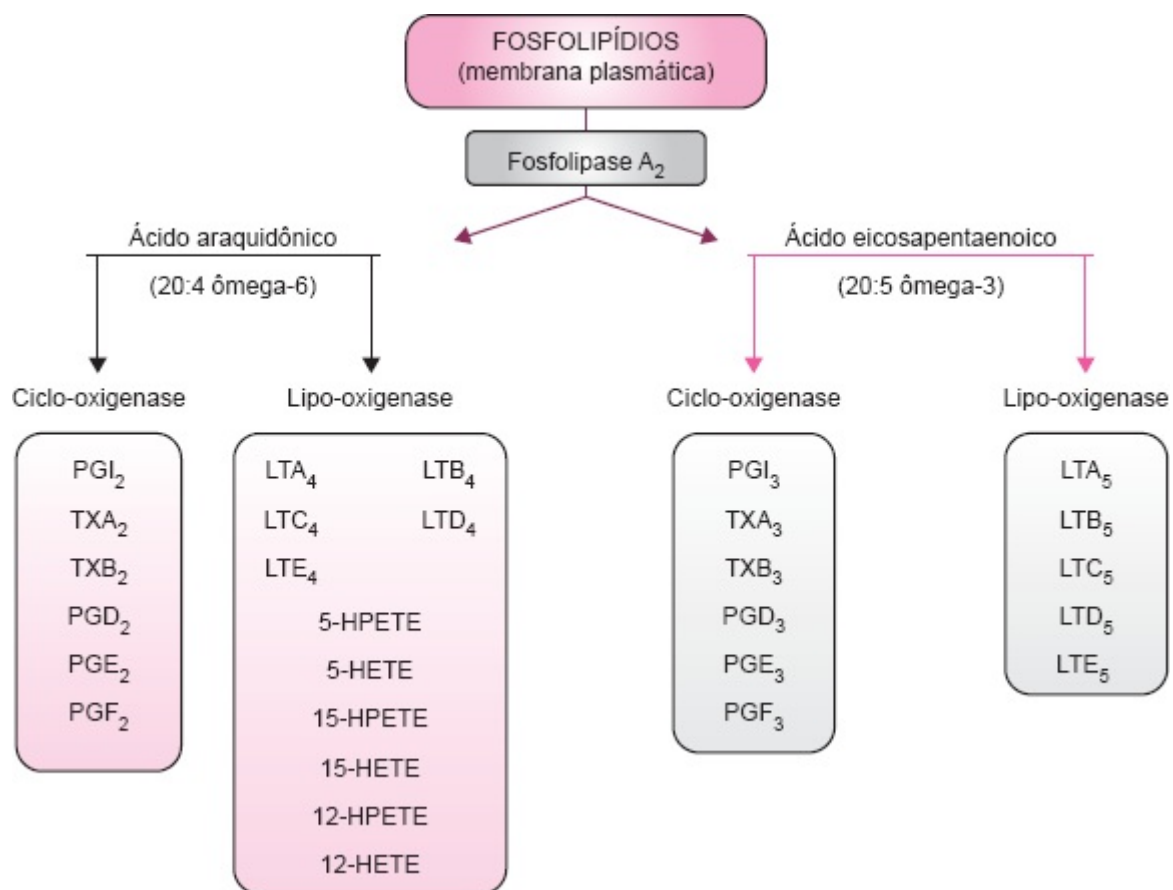
**Figura 29.2** Metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados.  $\Delta 5$ , 6, 9, 12 e 15 indicam dessaturases; CO = enzima ciclo-oxigenase; HETE = ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE = ácido hidroperoxieicosatetraenoico; LO = enzima lipo-oxigenase; LT = leucotrieno; PG = prostaglandina; TX = tromboxano. Adaptada de Calder<sup>10</sup>.

## ► Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e síntese de eicosanoides

Por meio da suplementação parenteral ou enteral de AGPI ômega-3, ocorre o aumento da razão AGPI ômega-3:AGPI ômega-6 nos fosfolipídios presentes na membrana celular de diversos tecidos. Estudos demonstraram que o pré-tratamento dietético com AGPI ômega-3 influencia favoravelmente a resposta fisiopatológica para endotoxinas e exerce efeito modulatório relevante na biologia de citocinas e eicosanoides. A via mais comum pela qual lipídios podem modular a

biologia de citocinas pró-inflamatórias é a alteração da composição de ácidos graxos da membrana celular. Como consequência dessa alteração, dois fenômenos inter-relacionados podem ocorrer: a alteração da fluidez da membrana e a alteração nos produtos que surgem a partir da hidrólise dos fosfolipídios de membrana<sup>17,18</sup>.

Alterações na constituição de fosfolipídios de membrana diretamente influenciam a síntese de mediadores derivados de lipídios, como eicosanoides. Sendo assim, a suplementação com AGPI ômega-3 provoca competição entre o EPA (AGPI ômega-3) e o ácido araquidônico (AGPI ômega-6) como precursores da síntese de eicosanoides. Essa competição favorece a síntese de prostaglandinas (PG) e leucotrienos (LT) das séries 3 e 5, respectivamente, em detrimento de prostaglandinas e tromboxanos da série 2 e leucotrienos da série 4, que têm propriedades pró-inflamatórias<sup>19,20</sup> (Figura 29.3). Portanto, o ácido araquidônico (ômega-6) é potencialmente pró-inflamatório, enquanto a presença de AGPI ômega-3 limita este efeito, uma vez que prostaglandinas e tromboxanos de séries 3 e leucotrienos de séries 5 apresentam reduzido potencial pró-inflamatório. Cabe ressaltar que a imunomodulação exercida por AGPI é dependente da razão AGPI ômega-3:AGPI ômega-6 presente em emulsões lipídicas. A equilibrada razão AGPI ômega-3:AGPI ômega-6 de 1:2 não prejudica a resposta imune, enquanto a elevada quantidade de AGPI ômega-3 ou de AGPI ômega-6 exerce efeitos imunossupressivos<sup>17,19,21,22</sup>.



**Figura 29.3** Síntese de eicosanoides a partir do ácido araquidônico e do ácido eicosapentaenoico. HETE = ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE = ácido hidroperoxeicosatetraenoico; LT = leucotrieno; PG = prostaglandina; TX = tromboxano. Adaptada de Calder<sup>10</sup>.

Os benefícios potenciais da suplementação com óleo de peixe (fonte de AGPI ômega-3) têm sido relatados em diversos processos inflamatórios e imunológicos. Devido ao efeito



imunossupressivo dos AGPI ômega-3, verificou-se que a contínua infusão de uma emulsão lipídica baseada em óleo de peixe acarretou em 50% de prolongamento da sobrevivência de transplante em um modelo de alotransplante de coração de ratos<sup>9,21,23</sup>.

## ► Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, eicosanoides e doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares estão relacionadas ao estreitamento do lúmen arterial por deposição de gordura nas paredes das artérias. A lesão do leito vascular estimula a formação de coágulos originando trombos com o descolamento dessas placas de gordura. Esses coágulos são formados em presença de substâncias integrantes do sistema imune denominadas eicosanoides – prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos –, que são liberadas com a resposta inflamatória e promovem a agregação plaquetária e a vasoconstrição formadoras de trombos<sup>4</sup>.

As famílias ômega-3 e ômega-6 dos ácidos graxos dão origem a diferentes séries de eicosanoides, que são distintos em relação à intensidade da resposta inflamatória<sup>5</sup>. Por exemplo, o ácido linoleico (ômega-6) origina eicosanoides de série par, como prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), tromboxanos A<sub>2</sub> e leucotrienos B<sub>4</sub>, que são responsáveis pela agregação plaquetária e vasoconstrição, enquanto o ácido linolênico (ômega-3) produz eicosanoides de série ímpar, como PGE<sub>3</sub>, tromboxanos A<sub>3</sub> e leucotrienos B<sub>5</sub>, os quais respondem por uma reação inflamatória minimizada em função da baixa atividade desta série. Além disso, os ácidos ômega-3 promovem a inibição da síntese do ácido araquidônico e, conseqüentemente, a síntese de eicosanoides pró-inflamatórios (Quadro 29.2). Desse modo, conclui-se que o equilíbrio entre a síntese de eicosanoides das diferentes séries favorece a diminuição do risco de doenças cardiovasculares. Além disso, cabe destacar que diversos estudos demonstram que os ácidos graxos ômega-3 diminuem a trigliceridemia por reduzirem a secreção hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, *very low density lipoprotein*)<sup>2,3,16,24</sup>.

## ► Deficiência de ingestão de ácidos graxos essenciais em humanos

Os AGPI ômega-3 e ômega-6 são considerados essenciais para o ser humano. A essencialidade dos ácidos graxos está relacionada a dois fatores. Primeiro, os ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 não são sintetizados pelo organismo, devido à ausência de uma enzima – dessaturase – que possa inserir duplas ligações nas posições C-12 e C-15, o que permitiria a síntese dos ácidos graxos linoleico e  $\alpha$ -linolênico, respectivamente. Segundo, a ausência de ingestão dos AGPI ômega-3 e ômega-6 acarreta sinais e sintomas clínicos adversos. Além disso, a ausência de tais nutrientes na dieta está relacionada a síndromes que podem até provocar a morte do indivíduo<sup>3,5</sup>.

### QUADRO 29.2

Efeitos da ingestão de ácido eicosapentaenoico e ácido docosaexaenoico provenientes de peixe ou óleo de peixe.

- Diminuição da síntese de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)
- Redução da síntese de tromboxano A<sub>2</sub>, um potente agregador plaquetário e potente vasoconstritor
- Diminuição da formação de leucotrieno B<sub>4</sub>, um indutor potente da inflamação e da quimiotaxia e aderência de leucócitos
- Aumento da síntese de tromboxano A<sub>3</sub>, um fraco agregador plaquetário e fraco vasoconstritor



- Aumento da síntese de prostaciclina  $\text{PGI}_3$ , promovendo um aumento da síntese total de prostaciclinas por meio do aumento de  $\text{PGI}_3$  sem um concomitante aumento de  $\text{PGI}_2$ ; tanto  $\text{PGI}_2$  quanto  $\text{PGI}_3$  são vasodilatadores ativos e inibidores da agregação plaquetária
- Aumento da síntese de leucotrieno  $\text{B}_5$ , um fraco indutor da inflamação e um fraco agente quimiotático

Adaptado de Simopoulos<sup>5</sup>.

A evidência da essencialidade de AGPI ômega-3 foi inicialmente observada em uma garota de 7 anos de idade, a qual foi mantida por um período sob nutrição parenteral total que continha óleo de açafrão, rico em AGPI ômega-6. Quando a fórmula foi substituída por óleo de soja – uma fonte alimentar de  $\alpha$ -linolênico – os problemas neurológicos e visuais que tinham sido observados foram revertidos<sup>3,6,7</sup>.

As principais características diferenciais entre as deficiências de AGPI ômega-3 e ômega-6 são mostradas no Quadro 29.3<sup>7</sup>. Cabe ressaltar que apesar do preponderante papel dos AGPI ômega-3 e ômega-6 na pele e nos sistemas nervoso e visual, tais ácidos graxos estão também implicados no funcionamento de diversos órgãos e sistemas, basicamente pela sua conversão em eicosanoides – mediadores lipídicos farmacológicos –, que incluem, entre outros, as prostaglandinas, os leucotrienos, os tromboxanos e as lipoxinas<sup>5,7</sup>.

## QUADRO 29.3

### Características diferenciais relacionadas às deficiências dos ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6.

	Ômega-3	Ômega-6
Características clínicas	Pele, crescimento e reprodução normais Redução de aprendizagem Eletroretinograma anormal Prejuízo da visão Polidipsia	Retardo do crescimento Lesões na pele Prejuízo da capacidade reprodutiva Fígado gorduroso Polidipsia
Marcadores bioquímicos	Diminuição de 18:3 ômega-3 e 22:6 ômega-3 Aumento de 22:4 ômega-6 e 22:5 ômega-6 Aumento de 20:3 ômega-9 (apenas se o ômega-6 também estiver baixo)	Diminuição de 18:2 ômega-6 e 20:4 ômega-6 Aumento de 20:3 ômega-9 (apenas se o ômega-3 também estiver baixo)

Adaptado de Spiller<sup>7</sup>.

## ► Fontes alimentares de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3

O ácido  $\alpha$ -linolênico pode ser obtido a partir do consumo de óleos vegetais como de semente de linhaça (57%), canola (10%) e soja (7%) e também por consumo de folhas verdes de alguns vegetais como a beldroega. As fontes alimentares de EPA e DHA são principalmente de origem marinha (peixes e óleo de peixe) (Figura 29.4)<sup>4,25,26</sup>.

O conteúdo de AGPI ômega-3 – especialmente EPA e DHA – em peixes varia de acordo com as espécies e como os peixes são criados, ou seja, em seu *habitat* natural ou cultivados (piscicultura). O conteúdo de EPA e DHA pode variar de 0,134 g em 85 g de bacalhau até 1,825 g em 85 g de salmão. O bacalhau do Pacífico contém menor concentração de ácidos graxos saturados em relação àquele pescado no Atlântico (0,88 g/85 g comparado com 0,134 g/85 g, respectivamente), enquanto o linguado-gigante da Groenlândia apresenta maior conteúdo de ácidos graxos saturados (2,637 g/85 g comparado com 0,354 g/85 g, respectivamente) e de EPA e DHA (1,001 g/85 g comparado com 0,395 g/85 g) do que o linguado-gigante do Pacífico ou do Atlântico<sup>26</sup>. O Quadro 29.4 mostra as diferentes concentrações de AGPI ômega-3 e ômega-6 em peixes obtidos em seu *habitat* natural e cultivados. Peixes oriundos da piscicultura contêm menor teor de AGPI ômega-3 e maior teor de AGPI ômega-6 do que aqueles obtidos em seu *habitat* natural.

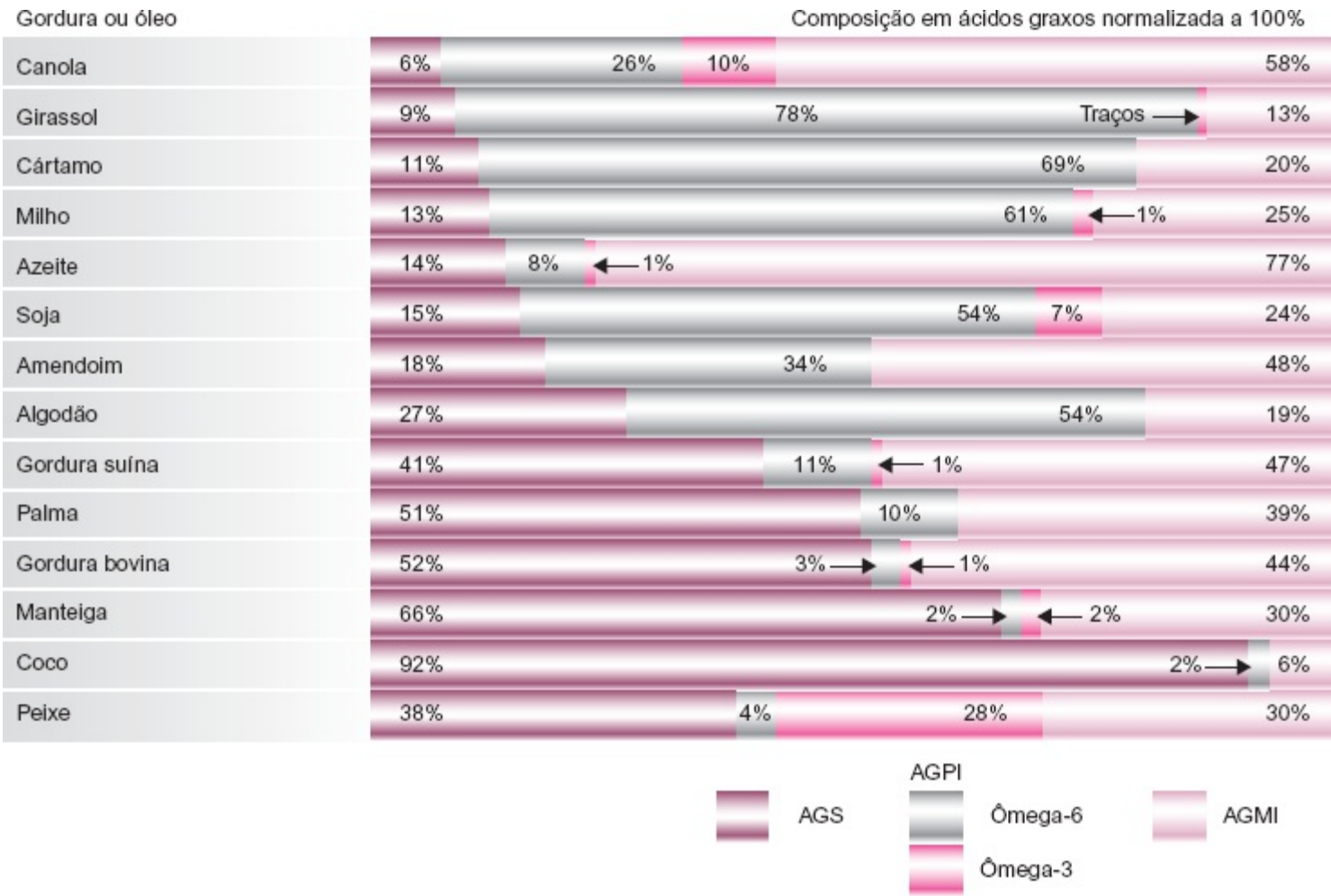
## ► Recomendações de ingestão diária de ácido linoleico e de ácido linolênico

A ingestão de ácido linoleico e ácido linolênico, de acordo com as *dietary reference intakes* (DRI), publicadas pela Academia Nacional de Ciências, é baseada nos valores de ingestão adequada, que são utilizados quando não existem dados suficientes para a determinação da ingestão dietética recomendada. Portanto, a ingestão adequada representa um valor prévio à ingestão dietética recomendada e baseia-se em níveis de ingestão ajustados experimentalmente ou em aproximações da ingestão observada de nutrientes de um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis<sup>16</sup>.

A ingestão adequada para o ácido linoleico é de 17 g/dia para homens adultos e de 12 g/dia para mulheres, sendo estes valores baseados em dietas com 20 a 35% do valor calórico total de lipídios. Essa ingestão de ácido linoleico corresponde a cerca de 6,4% do valor calórico total da dieta de um homem que consome 2.400 kcal ou de uma mulher que consome 1.700 kcal. A adequada ingestão de  $\alpha$ -linolênico é de 1,6 g/dia para homens e de 1,1 g/dia para mulheres, o que equivale a cerca de 0,6% do valor calórico total da dieta de homens e mulheres adultos. Além disso, até 10% da ingestão do ácido  $\alpha$ -linolênico podem ser fornecidos na forma de EPA e DHA<sup>16,26</sup>. Os valores de ingestão adequada para ácido linoleico e ácido linolênico de acordo com os estágios de vida e gênero são descritos no Quadro 29.5<sup>16</sup>.

De acordo com as DRI, a ingestão de AGPI ômega-3 deve ser de 0,6 a 1,2% do valor calórico total ingerido na dieta. Em relação à razão de ingestão entre ácido linoleico (ômega-6) e  $\alpha$ -linolênico (ômega-3), tem sido recomendada para indivíduos adultos a razão ômega-6:ômega-3 entre 5:1 e 10:1. Cabe ressaltar que dietas ocidentais apresentam razão ômega-6:ômega-3 entre 15:1 e 16,7:1, o que sugere que essas dietas sejam “deficientes” em ácidos graxos ômega-3, ao mesmo tempo em que promovem a patogênese de muitas doenças, como cardiovasculares,

autoimunes e inflamatórias e câncer, enquanto o aumento da ingestão de AGPI ômega-3 (uma baixa razão ômega-6:ômega-3) exerce efeitos supressivos<sup>16,26</sup>.



**Figura 29.4** Composição em ácidos graxos de diferentes óleos e gorduras utilizados para consumo humano e de uso industrial. AGMI = ácidos graxos monoinsaturados; AGPI = ácidos graxos poli-insaturados; AGS = ácidos graxos saturados. Adaptada de Dziezak<sup>25</sup>.

QUADRO 29.4		Conteúdo de lipídios e de ácidos graxos contidos na truta, na enguia e no salmão.				
	Truta ( <i>Salmo dairdneri</i> e <i>S.trutta fario</i> )		Enguia ( <i>Anguilla anguilla</i> )		Salmão ( <i>S. salar</i> )	
	Habitat natural	Cultivada	Habitat natural	Cultivada	Habitat natural	Cultivado
Lipídios (g/100g)	5 ± 3	6 ± 1	21 ± 6	30 ± 2	10 ± 0,1	16 ± 0,6

Ácidos graxos (g/100 g de ácidos graxos)						
18:3 ômega-3	3 ± 2	1 ± 0,3*	2 ± 2	1 ± 0,3	1 ± 0,1	1 ± 0,1
20:5 ômega-3	7 ± 0,6	4 ± 1*	4 ± 2	3 ± 0,6	5 ± 0,2	5 ± 0,1
22:6 ômega-3	15 ± 2	13 ± 1**	4 ± 2	6 ± 0,4	10 ± 2	7 ± 0,1**
Outros ômega-3	5 ± 0,6	2 ± 0,7*	3 ± 1	2 ± 0,2**	3 ± 0,5	4 ± 0,1
18:2 ômega-6	4 ± 3	9 ± 2*	2 ± 2	5 ± 0,3*	1 ± 0,1	3 ± 0,1
Outros ômega-6	1 ± 0,4	0,6 ± 0,1*	2 ± 0,3	0,4 ± 0,1*	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,1
Soma de ômega-3	30 ± 0,2	20 ± 3*	14 ± 3	12 ± 1	20 ± 2	17 ± 0,2
Soma de ômega-6	5 ± 3	9 ± 2**	3 ± 1	6 ± 0,3*	2 ± 0,1	3 ± 0,1
Razão ômega-3:ômega-6	7 ± 5	2 ± 0,6*	5 ± 2	2 ± 0,3**	11 ± 2	6 ± 0,1**

Significantemente diferente em relação ao peixe obtido do *habitat* natural (p < 0,01). \*\* Significantemente diferente em relação ao peixe obtido do *habitat* natural (p < 0,05). Modificado de Spiller<sup>7</sup>.

QUADRO 29.5		Ingestão adequada de ácido linoleico e de ácido linolênico <sup>16</sup> .	
Grupos/Estágios de vida		Ácido linoleico (g/dia)	Ácido linolênico (g/dia)
<i>Infância</i>			
0 – 6 meses		4,4	0,5
7 – 12 meses		4,6	0,5
Crianças			
1 – 3 anos		7	0,7

4 – 8 anos	10	0,9
<b><i>Sexo feminino</i></b>		
9 – 13 anos	10	1
14 – 18 anos	11	1,1
19 – 30 anos	12	1,1
31 – 50 anos	12	1,1
51 – 70 anos	11	1,1
> 70 anos	11	1,1
<b><i>Sexo masculino</i></b>		
9 – 13 anos	12	1,2
14 – 18 anos	16	1,6
19 – 30 anos	17	1,6
31 – 50 anos	17	1,6
51 – 70 anos	14	1,6
> 70 anos	14	1,6
<b><i>Gestante</i></b>		
14 – 18 anos	13	1,4
19 – 30 anos	13	1,4
31 – 50 anos	13	1,4
<b><i>Lactante</i></b>		
14 – 18 anos	13	1,3
19 – 30 anos	13	1,3
31 – 50 anos	13	1,3

Na prevenção secundária de doenças cardiovasculares, uma razão ômega-6:ômega-3 de 4:1 foi associada à diminuição de 70% da mortalidade total. Uma razão 2,5:1 reduziu a proliferação de células retais em pacientes com câncer colorretal, enquanto uma razão de 4:1 com a mesma quantidade de AGPI ômega-3 não teve efeito. Uma razão de 2 a 3:1 suprime a inflamação em pacientes com artrite reumatoide e uma razão de 5:1 tem efeito benéfico em pacientes com asma, enquanto uma razão de 10:1 tem consequências adversas. Esses estudos indicam que uma ótima razão ômega-6: ômega-3 pode variar de acordo com a doença em consideração. Isso é coerente com o fato de que doenças crônicas não transmissíveis são multigênicas e multifatoriais. Portanto, é completamente possível que a dose terapêutica de AGPI ômega-3 dependa do grau de gravidade da doença resultante da predisposição genética do indivíduo. Uma menor razão ômega-6:ômega-3 é mais desejável no que concerne à redução de risco de muitas doenças crônicas não transmissíveis de alta prevalência em sociedades ocidentais, bem como em países em desenvolvimento<sup>3-7,24,26</sup>.

Em relação ao consumo de peixes – alimentos fontes de EPA e DHA –, o *Dietary Guidelines for Americans*, publicado em 2005<sup>27</sup>, afirma que:

*Evidências sugerem que o consumo de cerca de duas porções por semana de peixe – aproximadamente 227 g no total – pode reduzir o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares, e que o consumo de EPA e DHA pode reduzir o risco de mortalidade por doenças coronarianas em indivíduos que já experienciaram um evento cardíaco.*

## ► Exercício físico e suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3

Dentre os estudos que suplementaram AGPI ômega-3, a grande maioria utilizou óleo de peixe, que contém EPA e DHA. A utilização de óleo de peixe como um suplemento em exercício físico é decorrente dos possíveis efeitos dessa intervenção nutricional, os quais seguem: aumento da deformabilidade de eritrócitos e do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx); melhora da *performance*; prevenção ou redução de lesões musculares e de processos inflamatórios; diminuição de sintomas em indivíduos asmáticos; e regulação do metabolismo de carboidratos e de lipídios.

## ■ Suplementação com óleo de peixe, deformabilidade de eritrócitos e consumo máximo de oxigênio

A deformabilidade de eritrócitos – glóbulos vermelhos presentes no sangue periférico – diminui durante o exercício físico, fato este que pode impedir o fluxo sanguíneo através de diversas regiões da microcirculação, acarretando menor fornecimento de oxigênio para os tecidos. A reduzida deformabilidade pode, ao menos parcialmente, decorrer do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio durante o exercício, as quais induzem a peroxidação de ácidos graxos insaturados presentes em fosfolipídios localizados na membrana plasmática e a polimerização de proteínas de membrana<sup>28-30</sup>.

Por outro lado, AGPI ômega-3 presentes no óleo de peixe (EPA e DHA) aumentam a deformabilidade de eritrócitos como resultado da incorporação desses ácidos graxos na membrana, ao mesmo tempo em que facilitam o transporte destas células ao longo da



microcirculação. Cabe ressaltar que o EPA se incorpora de modo mais eficiente do que o DHA na membrana de eritrócitos, conforme demonstrado pelo maior conteúdo de EPA na membrana, apesar da maior ingestão de DHA, o que sugere a conversão de DHA para EPA. Desse modo, tem-se proposto a hipótese de que a suplementação com óleo de peixe pode aumentar o fornecimento de oxigênio para o tecido muscular e o  $\text{VO}_2$  máx e melhorar, consequentemente, a *performance* durante o exercício físico<sup>31,32</sup>.

Em um estudo realizado por Guezennec *et al.*<sup>33</sup>, 14 indivíduos do gênero masculino (19 a 38 anos de idade) foram divididos em dois grupos, sendo que o primeiro ingeriu uma dieta-padrão rica em lipídios saturados, enquanto o segundo grupo foi suplementado com 6 g de óleo de peixe; ambos os grupos durante 6 semanas. Antes e ao final do período de 6 semanas, os dois grupos foram submetidos a dois protocolos de exercício, que consistiram em uma sessão de exercício (ciclismo), com duração de 1 h, a 70% do  $\text{VO}_2$  máx, sendo um dos protocolos realizado ao nível do mar e o outro em uma câmara hipobárica, que simulou a altitude de 3.000 m. O grupo suplementado teve aumento da concentração de AGPI em relação à composição da membrana plasmática de eritrócitos; todavia, este efeito não acarretou alteração da deformabilidade de eritrócitos no estado de repouso. Durante o exercício em condição hipobárica, a diminuição da deformabilidade de eritrócitos foi menor em indivíduos suplementados com óleo de peixe. Cabe ressaltar que o número de indivíduos desse estudo foi pequeno ( $n = 6$ ), aliado ao fato de que nenhuma alteração foi observada na carga de trabalho máxima durante o teste de  $\text{VO}_2$  máx decorrente da suplementação com AGPI ômega-3.

Em outro estudo<sup>31</sup> com 24 ciclistas treinados, foi verificado o efeito da suplementação com 6 g de óleo de peixe por dia – com ou sem vitamina E (300 UI/dia) –, durante um período de 3 semanas, sobre a deformabilidade de eritrócitos após uma sessão de exercício a 70% da potência máxima. O exercício físico acarretou diminuição da deformabilidade de eritrócitos, ao mesmo tempo em que não foi verificada alteração da deformabilidade de eritrócitos entre os grupos suplementados com óleo de peixe – com ou sem vitamina E – em relação ao grupo placebo. Além disso, houve pequeno aumento do  $\text{VO}_2$  máx nos grupos placebo e suplementado com óleo de peixe após 3 semanas; contudo, não havia diferença significativa entre os dois grupos.

Os efeitos da suplementação com óleo de peixe e do exercício físico no  $\text{VO}_2$  máx, o limiar anaeróbico ventilatório, o perfil lipídico e a porcentagem de gordura corporal foram investigados em 32 indivíduos do gênero masculino, sedentários, com idades entre 19 e 34 anos<sup>34</sup>. Os indivíduos foram distribuídos em quatro grupos: controle (C), óleo de peixe (OP), exercício (E) e óleo de peixe + exercício (OPE). Os grupos OP e OPE consumiram 4 g de AGPI ômega-3 (EPA + DHA) por dia, com ingestão de óleo de peixe. Os grupos E e OPE exercitaram-se 3 vezes/semana – exercício aeróbico –, durante 1 h, por um período de 10 semanas. A comparação entre os valores obtidos antes e depois de 10 semanas de intervenção demonstrou nenhuma alteração entre os grupos em relação ao perfil lipídico e à porcentagem de gordura corporal. O treinamento acarretou aumento do  $\text{VO}_2$  máx, enquanto a suplementação com óleo de peixe não teve efeito no  $\text{VO}_2$  máx. O limiar anaeróbico ventilatório foi significativamente maior nos grupos OP, E e OPE em relação ao grupo-controle. Os resultados desse estudo indicam melhora no metabolismo aeróbico com o treinamento, isoladamente ou em combinação com a suplementação com óleo de peixe, em comparação como grupo-controle.

Os estudos anteriormente citados indicam que a suplementação com óleo de peixe pode atenuar a redução da deformabilidade de eritrócitos induzida pelo exercício físico. Contudo, essa

intervenção nutricional apresenta pouco ou nenhum efeito no consumo máximo de oxigênio e a *performance*.

## ■ Óleo de peixe e performance

Apesar de o óleo de peixe melhorar a deformabilidade de eritrócitos induzida pelo exercício físico, este fato não está relacionado ao aumento do  $\text{VO}_2$  máx ou à *performance*. Corroborando esse fato, Oostenbrug *et al.*<sup>31</sup> não verificaram melhora da *performance* em ciclistas treinados, que foram suplementados durante 3 semanas com 6 g de óleo de peixe por dia. Em outro estudo, Raastad *et al.*<sup>35</sup> investigaram o efeito da suplementação com 5,2 g de óleo de peixe por dia (1,6 g de EPA + 1,04 g de DHA), durante 10 semanas, na força aeróbica máxima, no limiar anaeróbico e na *performance*, por meio de uma prova de corrida, em jogadores de futebol bem treinados. Os testes realizados antes e depois do período de suplementação não demonstraram qualquer efeito da suplementação com óleo de peixe nas variáveis analisadas.

Durante o exercício, o aumento da lipólise no tecido adiposo eleva a liberação de ácidos graxos não esterificados a partir desse tecido para o sangue, os quais são transportados ligados à albumina. Uma vez que a maior parte (70 a 90%) do aminoácido triptofano presente no sangue está ligada à molécula de albumina, conclui-se que o aumento da concentração de ácidos graxos não esterificados no sangue promove o deslocamento do triptofano ligado à albumina, o que acarreta aumento da concentração sanguínea de triptofano livre. Postula-se que o triptofano livre possa induzir fadiga mental via serotonina durante o exercício, uma vez que o triptofano é o precursor deste neurotransmissor no sistema nervoso central, que está envolvido com a fadiga, o sono e o humor<sup>36</sup>. Ao mesmo tempo, verifica-se que a ingestão de AGPI ômega-3, na forma de óleo de peixe, está relacionada à diminuição da concentração plasmática de triacilgliceróis e de ácidos graxos livres, fato este relacionado à capacidade destes ácidos graxos de suprimirem a síntese no fígado de triacilgliceróis por meio da inibição de enzimas hepáticas e promover a oxidação de ácidos graxos pela ativação de um receptor nuclear denominado receptor ativado por proliferador de peroxissomo alfa (PPAR- $\alpha$ , *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*)<sup>4,37,38</sup>.

Nesse contexto, Huffman *et al.*<sup>39</sup> investigaram o efeito da suplementação com óleo de peixe (4 g de EPA + DHA por dia), durante 4 semanas, em indivíduos ativos em nível recreacional, sobre o tempo de tolerância ao esforço e a concentração sanguínea de triptofano livre. Antes e depois do período de suplementação, os indivíduos foram submetidos a um protocolo de exercício que consistiu em uma corrida a 60% do  $\text{VO}_2$  máx, durante 75 min, seguida por uma série de exercício incremental de alta intensidade até a fadiga. Nesse estudo, a suplementação com óleo de peixe não melhorou a *performance* durante a série máxima de exercício, bem como não diminuiu a concentração sanguínea de triptofano livre.

## ■ Óleo de peixe e metabolismo da glicose

A diminuição da glicemia durante o exercício físico promove o aumento da taxa de efluxo de glicose do fígado, sendo esta taxa diretamente proporcional à intensidade do exercício, tanto em indivíduos treinados quanto em não treinados. Cabe ressaltar que o efluxo hepático de glicose aumenta linearmente em exercícios de intensidade até 50 a 60% do  $\text{VO}_2$  máx, enquanto em intensidades superiores este efluxo se eleva exponencialmente, apesar de uma gradual diminuição

do fluxo sanguíneo hepatoesplâncnico. Concomitantemente a esses fatos, verifica-se que a glicemia em indivíduos submetidos a exercício físico de intensidade moderada permanece relativamente constante, apesar do significativo aumento da captação periférica de glicose nos músculos em contração. Nessa intensidade de exercício, significativa diminuição da concentração plasmática de glicose é observada apenas em exercícios prolongados (diversas horas). A partir desses fatos, conclui-se que o aumento induzido pelo exercício físico no efluxo hepático de glicose aproximadamente se iguala ao aumento da captação de glicose pelos músculos em contração, enquanto suficiente concentração de glicogênio está presente no tecido hepático<sup>36,40,41</sup>. Todavia, em indivíduos que realizam exercícios mais intensos, verifica-se que a glicemia inicialmente encontra-se aumentada, indicando que o efluxo hepático de glicose excede a captação periférica, o que confirma a hipótese de que outros mecanismos, além da regulação por *feedback* para manter a euglicemia, estejam envolvidos na mobilização hepática de glicose durante o exercício<sup>42</sup>.

Em relação aos fatos anteriormente citados relacionados ao metabolismo de carboidratos, cabe destacar que o treinamento de *endurance* promove redução da dependência da glicose sanguínea e do glicogênio muscular e hepático durante o exercício físico realizado na mesma intensidade absoluta, com concomitante aumento da oxidação de lipídios. Essa redução de carboidratos induzida pelo treinamento de *endurance* está também associada à diminuição paralela da produção hepática de glicose<sup>41,42</sup>.

No tocante à relação entre AGPI e metabolismo de carboidratos, verifica-se que a suplementação com óleo de peixe não afeta a produção hepática de glicose ou a utilização da glicose plasmática em humanos saudáveis e em pacientes com diabetes tipo 2 quando estudados no estado de repouso<sup>37</sup>. Delarue *et al.*<sup>43</sup> verificaram que a suplementação com óleo de peixe durante 3 semanas (6 g por dia) em indivíduos saudáveis acarretou diminuição de 40% da insulinemia em resposta a uma carga oral de glicose, aliada, contudo, à ausência de alteração da produção endógena de glicose ou da utilização da glicose plasmática. Apesar de as vias de fluxo do metabolismo da glicose não terem sido afetadas pela suplementação com óleo de peixe, a oxidação de carboidratos foi reduzida em 35%, ao mesmo tempo em que a oxidação de lipídios aumentou 35%. Em outro estudo, foi observado que a suplementação com óleo de peixe (12 g/dia durante 6 semanas) para indivíduos obesos e diabéticos tipo 2, os quais não utilizaram insulina exógena, acarretou aumento de 32% da gliconeogênese a partir do glicerol, sem alterar a produção hepática de glicose<sup>44</sup>. Cabe destacar que, em pacientes diabéticos tipo 2, a suplementação com óleo de peixe não melhora a resistência hepática ou periférica à insulina.

Uma vez que a suplementação com óleo de peixe altera a oxidação de carboidratos e de lipídios de indivíduos em repouso frente à ingestão de uma dose de glicose, investigaram-se os efeitos da suplementação com óleo de peixe na taxa de utilização de glicose, a produção hepática de glicose e a oxidação de carboidratos e de lipídios durante o exercício físico<sup>45</sup>. Para tanto, seis homens não treinados executaram duas sessões de exercício em bicicleta, com duração de 90 min cada, a 60% do  $\text{VO}_2$  máx, sendo as sessões separadas por um intervalo de 20 dias. Os indivíduos ingeriram 6 g de óleo de oliva durante os 20 dias que antecederam o primeiro teste e 20 g de óleo de peixe durante os 20 dias que antecederam o segundo teste. No repouso, a taxa de utilização de glicose e a produção hepática de glicose não foram alteradas pela suplementação com óleo de peixe em comparação com o grupo-controle suplementado com óleo de oliva. No entanto, pelos resultados obtidos nas duas sessões de exercício, verificou-se que o grupo que ingeriu óleo de

peixe reduziu em 21% a produção hepática de glicose e em 26% a taxa de utilização da glicose quando comparado com o grupo-controle. O óleo de peixe reduziu a taxa de depuração metabólica da glicose. Ao mesmo tempo, foi verificado que após o exercício a oxidação de lipídios aumentou e a de carboidratos diminuiu por meio da suplementação com óleo de peixe, evidenciando que esta intervenção nutricional pode reduzir a taxa de depuração metabólica da glicose por favorecer a oxidação de lipídios<sup>45</sup>.

## ■ Óleo de peixe e metabolismo lipídico

A relação entre exercício físico, metabolismo de lipídios e suplementação de AGPI ômega-3 – na forma de óleo de peixe – tem sido estudada no que concerne ao efeito desta intervenção nutricional no perfil de lipoproteínas e na lipemia pós-prandial.

O exercício físico pode induzir efeitos benéficos nas lipoproteínas e suas subfrações. Apesar do impacto poder ser tardio, uma única sessão de exercício tem demonstrado influenciar beneficemente o perfil de lipoproteínas por meio do aumento da concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL-C, *high density lipoprotein concentration*) total e, geralmente, da HDL<sub>3</sub>-C. O efeito agudo do exercício na concentração da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C, *low density lipoprotein concentration*) é menos consistente, contudo, uma única sessão de exercício tem demonstrado alterar as subfrações de LDL, bem como o tamanho da partícula – partículas maiores e de menor densidade. Por outro lado, o efeito da suplementação com AGPI ômega-3 sobre as concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL-C, LDL-C e subfrações de lipoproteínas, bem como sobre o tamanho da partícula de LDL-C, não tem sido tão evidente<sup>38,46</sup>.

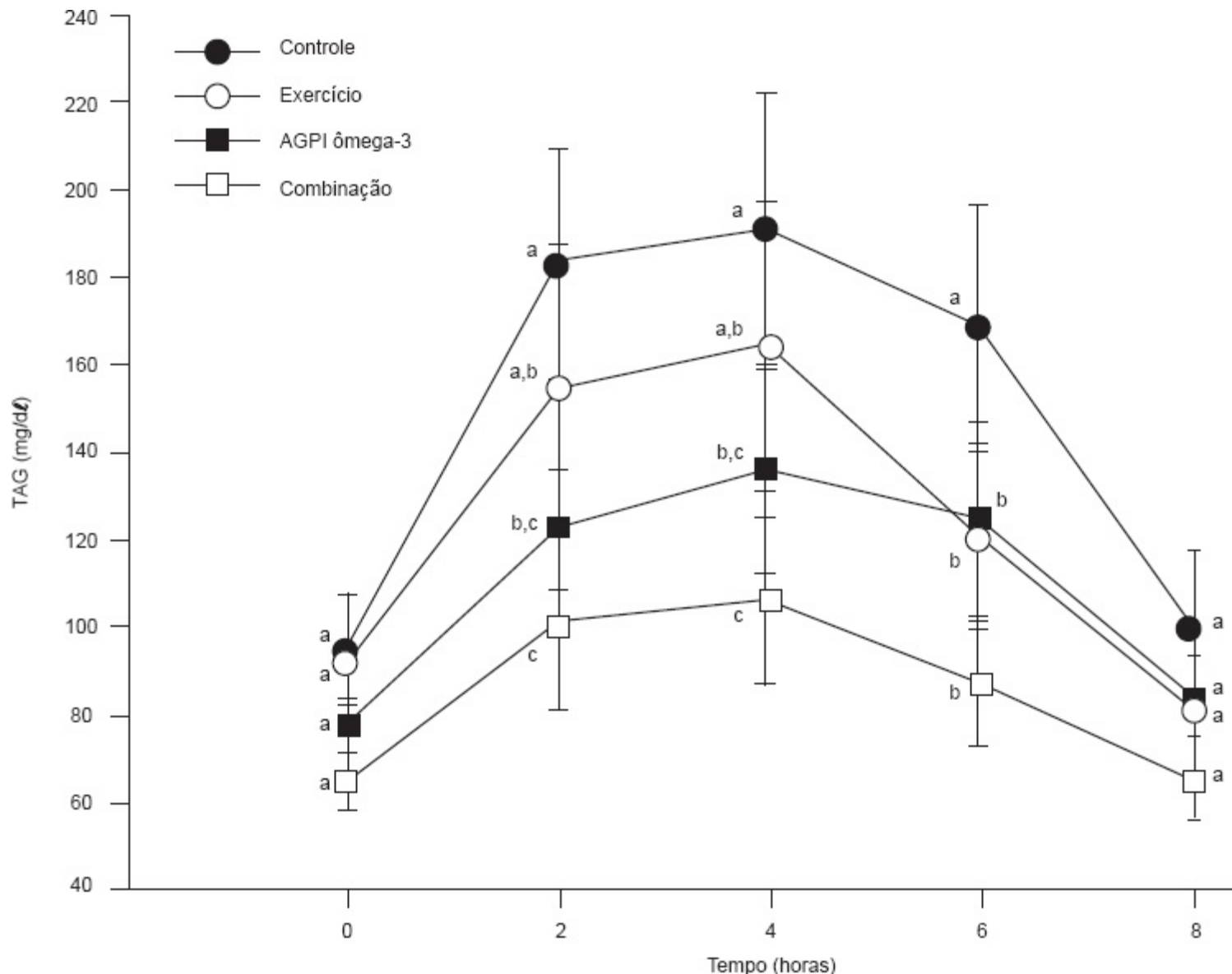
Nesse contexto, Thomas *et al.*<sup>38</sup> investigaram o efeito da combinação de exercício físico e da suplementação com AGPI ômega-3 nas subfrações de HDL e LDL e enzimas associadas ao metabolismo destas lipoproteínas. Nesse estudo, foram utilizados 10 homens com atividade física em nível recreacional – definida como menos de 5 h de atividade aeróbica por semana –, que foram suplementados durante 4 semanas com oito cápsulas de óleo de peixe diariamente, o equivalente à ingestão diária de 4 g de AGPI ômega-3 – EPA (60%) e DHA (40%). Antes e depois do período de suplementação, os indivíduos realizaram uma sessão de exercício, que consistiu em um teste em esteira, em intensidade correspondente a 60% do VO<sub>2</sub> máx. A suplementação com óleo de peixe isoladamente promoveu o aumento das concentrações plasmáticas de HDL-C e HDL<sub>2</sub>-C, enquanto o exercício isoladamente promoveu o aumento das concentrações plasmáticas de HDL-C total, HDL<sub>3</sub>-C e LDL-C total. A combinação dos tratamentos não afetou de modo aditivo as concentrações plasmáticas de triacilgliceróis e de LDL-C total, bem como as subfrações e o tamanho da partícula de LDL-C. Todavia, a concentração plasmática de HDL-C total frente ao exercício agudo e à suplementação com óleo de peixe foi maior em relação ao efeito isolado do exercício, ao mesmo tempo em que apresentou tendência a ser superior em relação ao efeito induzido pela suplementação isolada com óleo de peixe. Os resultados desse estudo sugerem que a suplementação com óleo de peixe ou uma sessão de exercício físico influenciam as concentrações plasmáticas de HDL-C total e suas subfrações, porém não afetam as concentrações plasmáticas de LDL-C e suas subfrações. Além disso, a combinação dos tratamentos – exercício aeróbico e suplementação com óleo de peixe – pode ter efeitos aditivos nas concentrações plasmáticas de HDL<sub>3</sub>-C e LDL<sub>1</sub>-C. Cabe ressaltar que as atividades das enzimas lecitina-colesterol-acil-transferase (LCAT) e proteína de transferência de éster de

colesterol (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) parecem não mediar as adaptações no perfil de lipoproteínas induzidas pela suplementação com óleo de peixe ou pelo exercício físico<sup>38</sup>.

A lipemia pós-prandial está relacionada à concentração elevada e sustentada de triacilgliceróis no plasma posteriormente à ingestão de uma refeição. A lipemia pós-prandial elevada ou exagerada é considerada fator de risco relevante para doenças cardiovasculares, ao mesmo tempo em que tem sido verificada a sua ocorrência em pacientes cardiopatas. Dentre as estratégias para redução da lipemia pós-prandial destacam-se a prática de exercícios aeróbicos e a suplementação com AGPI ômega-3<sup>46,47</sup>.

Nesse contexto, verifica-se que uma sessão aguda de exercício físico promove redução da lipemia pós-prandial concomitante ao aumento da atividade da enzima lipoproteína lipase (LPL), que é responsável pela hidrólise de triacilgliceróis presentes tanto em quilomícrons quanto na VLDL. Esse fato é importante, uma vez que o aumento da atividade da LPL favorece o aumento da taxa de depuração de triacilgliceróis a partir de quilomícrons e VLDL, o que resulta em redução da concentração plasmática de triacilgliceróis e da lipemia pós-prandial. A suplementação com EPA e DHA, presentes no óleo de peixe, pode também diminuir a lipemia pós-prandial, por meio da redução da secreção hepática de VLDL, da diminuição da secreção intestinal de triacilgliceróis (quilomícrons) e de aumento da atividade da LPL<sup>7,38</sup>.

Smith *et al.*<sup>47</sup> investigaram o efeito da suplementação com óleo de peixe, de uma sessão de exercício aeróbico e da associação de ambas as intervenções na lipemia pós-prandial em 10 homens fisicamente ativos – em nível recreacional. A suplementação consistiu na ingestão de 4 g por dia de AGPI (EPA + DHA), na forma de óleo de peixe, durante 5 semanas. A sessão de exercício consistiu em corrida durante 60 min na esteira, a 60% do VO<sub>2</sub> máx, 13 h antes da avaliação da lipemia pós-prandial, a qual foi em 2, 4, 6 e 8 h posteriores à ingestão de uma refeição com alto teor de lipídios. O pico da resposta da concentração plasmática de triacilgliceróis foi significativamente diminuído em 38%, com a suplementação com óleo de peixe, e em 50%, com a combinação de óleo de peixe e exercício, em comparação com o grupo-controle (sem exercício e sem suplementação). A intervenção nutricional também reduziu em 27% a área sob a curva da concentração plasmática de triacilgliceróis e, quando associada ao exercício, essa diminuição foi de 42% em relação ao grupo-controle (Figuras 29.5 e 29.6). Cabe ressaltar que a combinação suplementação e exercício também promoveu diminuição significativa da área sob a curva da concentração plasmática de triacilgliceróis em comparação com o grupo apenas exercitado. Esse estudo sugere que a combinação de exercício aeróbico e suplementação com óleo de peixe reduz a lipemia pós-prandial em maior magnitude em indivíduos do gênero masculino ativos em nível recreacional – prática de exercício aeróbico inferior a 5 h por semana – quando comparados com os tratamentos individuais.



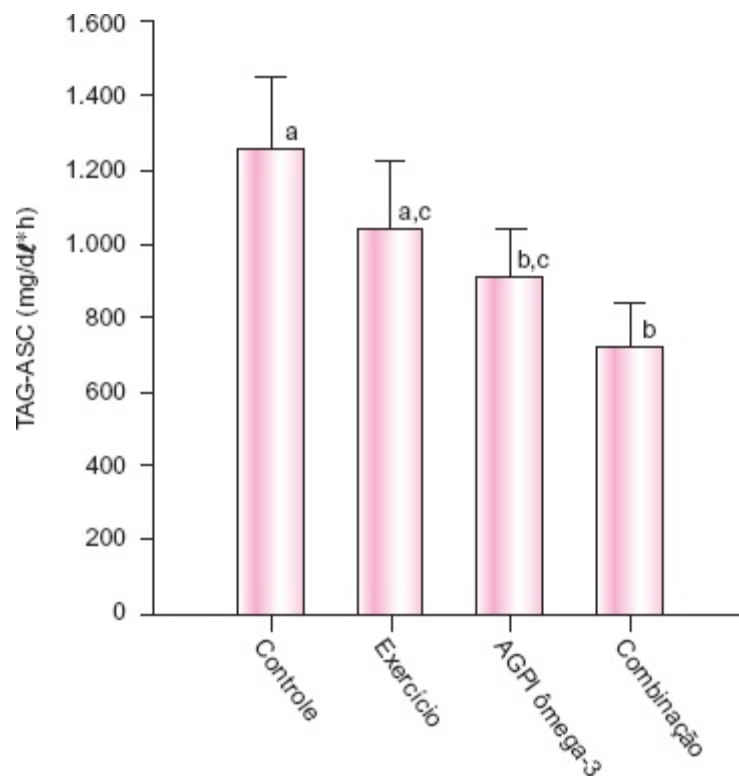
**Figura 29.5** Concentração de triacilglicerol (TAG) plasmático ao longo do tempo. Médias no mesmo tempo de dosagem com diferentes letras são significativamente diferentes entre si ( $P < 0,05$ ). AGPI = ácido graxo poli-insaturado. Modificada de Smith *et al.*<sup>47</sup>.

É fundamental ressaltar que esses efeitos anteriormente descritos decorrentes da suplementação com óleo de peixe e exercício aeróbico na lipemia pós-prandial não foram observados em indivíduos sedentários. Em um estudo<sup>46</sup> com protocolo similar àquele utilizado por Smith *et al.*<sup>47</sup>, com homens sedentários, verificou-se que os efeitos dos tratamentos combinados anularam os benefícios dos tratamentos individuais para a resposta da lipemia pós-prandial. Sendo assim, pode-se concluir que indivíduos fisicamente ativos, diferentemente de sedentários, não apresentam risco de perder os efeitos de redução sobre a lipemia pós-prandial induzidos pelos tratamentos individuais.

Sendo assim, pode-se questionar qual o tempo necessário de treinamento físico para que se possam observar os efeitos benéficos dos tratamentos combinados na lipemia pós-prandial. Em um estudo<sup>48</sup> que investigou o efeito combinado de 12 semanas de exercício aeróbico (3 vezes/semana) e suplementação com AGPI ômega-3 (óleo de peixe) no perfil lipídico, observou-se que após 4 semanas de suplementação e exercício aeróbico a concentração plasmática de triacilgliceróis estava significativamente menor em relação aos valores no início do estudo, este fato também foi observado após 12 semanas de suplementação. Tais resultados indicam que os



efeitos benéficos da combinação dos tratamentos ocorrem de maneira relativamente rápida – menos de 4 semanas – em homens e mulheres sedentários.



**Figura 29.6** Resposta pós-prandial relacionada à área sob a curva (ASC) da concentração plasmática de triacilglicerol (TAG). AGPI = ácido graxo poli-insaturado. Adaptada de Smith *et al.*<sup>47</sup>.

## ■ Óleo de peixe, asma e exercício físico

Eicosanoides derivados do ácido araquidônico, como  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$  e  $\text{LTE}_4$ , são produzidos por células que medeiam a inflamação pulmonar na asma – por exemplo, mastócitos –, aliado ao fato desses eicosanoides serem os principais mediadores da broncoconstrição asmática (Figura 29.7). Leucotrienos de série 4 têm sido detectados no sangue, no fluido do lavado broncoalveolar e na urina de pacientes asmáticos<sup>11,12</sup>.

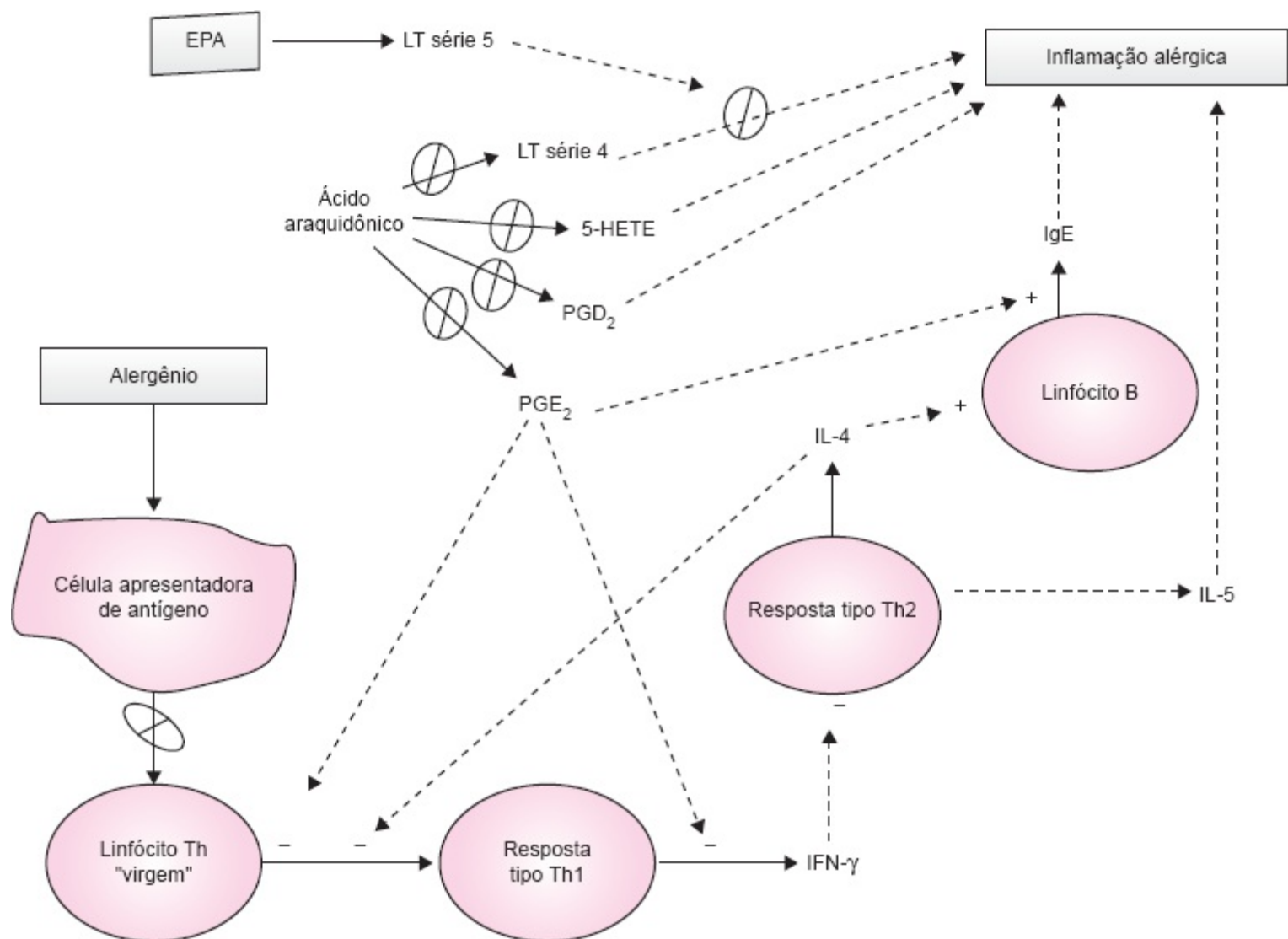
Aliado ao fato do ácido araquidônico atuar como um precursor para leucotrienos – o que tem enaltecido a relevância deste ácido graxo ômega-6 na etiologia da inflamação alérgica –, verifica-se também que o ácido araquidônico é precursor de  $\text{PGE}_2$ , que regula a diferenciação e a função de linfócitos. De particular relevância no contexto da asma – e relacionada a doenças alérgicas mediadas por imunoglobulina E (IgE) – é a capacidade da  $\text{PGE}_2$  de inibir a síntese de citocinas do tipo Th1, como a interferona- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), sem afetar a síntese de citocinas do tipo Th2, ao mesmo tempo em que estimula a produção de IgE por linfócitos B. Essas observações sugerem que a  $\text{PGE}_2$  regula o desenvolvimento dessas doenças<sup>11</sup>.

Desse modo, tem-se especulado que o aumento da ingestão de ácido linoleico – o precursor do ácido araquidônico – ocorrido desde a metade da década de 1960 está casualmente relacionado ao aumento da incidência de asma e doenças alérgicas durante esse período. Sendo assim, tem-se investigado a necessidade de aumentar a ingestão de AGPI ômega-3 por indivíduos com doenças alérgicas mediadas por IgE. Existem evidências epidemiológicas que sustentam o papel protetor

dos AGPI ômega-3 nessas doenças. Todavia, diversos estudos com suplementação de óleo de peixe em indivíduos asmáticos revelaram limitado impacto clínico, apesar de significativas alterações bioquímicas, como redução da síntese de leucotrienos de série 4; aumento do conteúdo de EPA em neutrófilos; e diminuição da quimiotaxia de neutrófilos<sup>10-12,19</sup>. Ao mesmo tempo, verifica-se, em alguns estudos de suplementação com AGPI ômega-3, melhora clínica significativa, ao menos em alguns grupos de pacientes.

Arm *et al.*<sup>49</sup> investigaram os efeitos da suplementação com óleo de peixe na função das vias respiratórias em resposta ao exercício físico em indivíduos asmáticos. Nesse estudo, foram avaliados 20 indivíduos com asma moderada, os quais receberam 3,2 g de EPA e 2,2 g de DHA diariamente, enquanto 8 indivíduos do grupo-placebo ingeriram cápsulas contendo óleo de oliva, por um período de 10 semanas, em um estudo duplo-cego. Apesar de a suplementação com óleo de peixe ter acarretado aumento de 10 vezes no conteúdo de EPA em fosfolipídios da membrana plasmática de neutrófilos e supressão da quimiotaxia e da síntese de leucotrienos (LTB<sub>4</sub> e LTB<sub>5</sub>) por neutrófilos, verificou-se que a suplementação por 10 semanas não alterou a responsividade nas vias respiratórias para a histamina e nem os parâmetros clínicos avaliados.

Um número significativo de indivíduos asmáticos, como também alguns indivíduos sem história prévia de asma, apresenta sinais e sintomas de asma induzida pelo exercício (AIE), que é definida como o aumento transitório da resistência das vias respiratórias durante e após o exercício exaustivo, resultando em prejuízo da função pulmonar pós-exercício. Cabe ressaltar que elevada prevalência de AIE e de sintomas similares àqueles observados na asma tem sido relatada em atletas de elite. Coletivamente, esses resultados sugerem que a AIE é mais prevalente em atletas de elite comparados com atletas que não são de elite e com a população em geral. Essa relativa alta incidência de AIE em atletas de elite pode decorrer de hiperventilação induzida pelo exercício, exposição prolongada a alergênicos e irritantes da mucosa brônquica e excessiva inalação de ar frio e seco<sup>50-54</sup>.



**Figura 29.7** Potenciais locais de ação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 que favorecem a melhora de doenças alérgicas mediadas por imunoglobulina E (IgE). O ácido araquidônico promove o aumento de mediadores da inflamação alérgica e a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) inibe o desenvolvimento do fenótipo Th1 e a síntese de interferona-gama (IFN-γ). Este fato permite o desenvolvimento do fenótipo Th2, com a síntese de interleucina-4 (IL-4), que atua também inibindo a resposta do tipo Th1 e estimulando a síntese de IgE por linfócitos B. PGE<sub>2</sub> age diretamente sobre linfócitos B estimulando a síntese de IgE. A IL-5 é um mediador da inflamação alérgica, enquanto a IL-10 (sintetizada por linfócitos do tipo Th2) inibe o desenvolvimento da resposta do tipo Th1 (não demonstrado). Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 podem exercer seus efeitos anti-inflamatórios em diversos pontos – descritos na figura pelo símbolo (⊖) – para induzir benefícios clínicos. A *seta com linha contínua* indica “produz” e a *seta com linha tracejada* indica “regula”. EPA = ácido eicosapentaenoico; HETE = ácido hidroxieicosatetraenoico; LT = leucotrieno; Th = T *helper*. Adaptada de Calder *et al.*<sup>12</sup>.

Dentre os possíveis mecanismos responsáveis pela AIE em atletas de elite, sugere-se que a transitória desidratação das vias respiratórias ativa a liberação de mediadores inflamatórios, como histamina, neuropeptídios e metabólitos do ácido araquidônico (LT e PG), a partir das células presentes nas vias respiratórias, o que resulta em contração da musculatura lisa brônquica. Por outro lado, o rápido reaquecimento das vias respiratórias após o exercício promove hiperemia vascular e edema nas vias respiratórias, o que poderia contribuir para a ocorrência de broncoconstrição. Aliada a esses fatos, a execução repetitiva de exercícios de alta intensidade pode favorecer o desenvolvimento da AIE por meio da liberação de citocinas inflamatórias<sup>50,51</sup>.

O tratamento da AIE quase exclusivamente envolve medicações farmacológicas. Todavia, existem evidências de que a modificação dietética pode alterar a gravidade da asma e da broncoconstrição induzidas pelo exercício, como a ingestão de AGPI ômega-3<sup>50</sup>. Em um estudo<sup>53</sup> randomizado, duplo-cego e *crossover*, realizado com 10 atletas de elite com broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) e outros 10 atletas de elite que não apresentavam BIE, verificou-se o efeito da suplementação com cápsulas com óleo de peixe – que forneceram 3,2 g de EPA e 2,2 g de DHA por dia, durante 3 semanas – na BIE. Os indivíduos do grupo-placebo ingeriram cápsulas contendo óleo de oliva. A suplementação com óleo de peixe melhorou a função pulmonar pós-exercício em cinco atletas de elite com BIE quando comparados com os atletas-controle suplementados com óleo de oliva. O volume expiratório forçado diminuiu em 3% nos indivíduos suplementados com óleo de peixe após o exercício em comparação com 14% dos indivíduos do grupo-placebo. Esse estudo também verificou redução na concentração plasmática de interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) no grupo suplementado com óleo de peixe<sup>53</sup>.

Recentemente, Mickleborough *et al.*<sup>52</sup> verificaram a eficácia da suplementação com óleo de peixe (3,2 g de EPA + 2 g DHA por dia), durante 3 semanas, na BIE em indivíduos com asma, em um estudo randomizado, duplo-cego e *crossover*. Os indivíduos asmáticos submetidos às dietas normal e placebo exibiam BIE; todavia, a suplementação com óleo de peixe melhorou a função pulmonar para um nível abaixo do limiar de diagnóstico da BIE, associado à concomitante redução do uso de broncodilatadores. As concentrações de LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>, IL-1- $\beta$  e TNF- $\alpha$  foram significativamente reduzidas antes e depois do exercício no grupo suplementado com óleo de peixe em comparação com os grupos submetidos às dietas normal e placebo. Esse estudo sugere que a suplementação com óleo de peixe pode representar uma intervenção não farmacológica benéfica para indivíduos asmáticos sujeitos à BIE.

Os resultados envolvendo AIE e BIE são relevantes, contudo, mais pesquisas são necessárias antes que conclusões possam ser realizadas sobre o efetivo papel da suplementação com óleo de peixe sobre a AIE.

## ■ Óleo de peixe, inflamação e lesão muscular

A resposta imunológica ao exercício físico compreende numerosas alterações no sistema imune, porém, grande parte da regulação desses processos é desconhecida até o momento. As alterações imunológicas relacionadas ao exercício incluem sinais de inflamação, como a liberação de mediadores inflamatórios, a ativação de diferentes leucócitos e do sistema complemento e a indução de proteínas de fase aguda. Aliados a esses fatos, sinais de imunossupressão, como diminuição da função de linfócitos T e B ou prejuízo da atividade fagocítica ou citotóxica, podem ser observados. Sem adequada recuperação, o treinamento físico exaustivo pode prejudicar a imunocompetência e aumentar a vulnerabilidade do atleta à inflamação aguda e crônica e à redução do reparo tecidual pós-exercício. Os dados epidemiológicos sugerem que atletas de *endurance* têm maior risco para infecções do trato respiratório superior durante períodos de treinamento intenso, bem como durante 1 a 2 semanas após uma maratona ou eventos similares<sup>55–58</sup>.

No que concerne à reposta de fase aguda induzida pelo exercício físico, ela apresenta similaridades àquela observada em sepse e traumatismo, uma vez que ocorre aumento da concentração plasmática de IL-6, de TNF- $\alpha$  e do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra). AGPI

ômega-3 apresentam o potencial de modular a síntese de citocinas. Estudos em humanos saudáveis demonstraram que a suplementação da dieta com óleo de peixe resultou em redução da síntese *in vitro* de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-2 a partir de células mononucleares do sangue periférico<sup>10,11</sup>.

Nesse contexto, Toft *et al.*<sup>59</sup> investigaram o efeito da suplementação com óleo de peixe na resposta de fase aguda e na liberação de citocinas decorrentes da resposta inflamatória induzida pelo exercício intenso e prolongado. Vinte corredores do gênero masculino foram distribuídos randomicamente em dois grupos, sendo os indivíduos em um dos grupos (n = 10) suplementados durante 6 semanas com 6 g óleo de peixe (3,6 g de EPA + DHA) diariamente, enquanto o grupo-controle não recebeu qualquer suplementação. Posteriormente ao período de suplementação, os indivíduos participaram da maratona de Copenhagen (1998). As amostras de sangue foram coletadas antes da maratona e imediatamente, 1,5 h e 3 h após seu término. O pico da concentração plasmática de TNF- $\alpha$ , de IL-6 e do fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ) foi verificado imediatamente após a maratona, revelando aumento de 3,92 e 1,1 vezes em relação aos valores de repouso, respectivamente. O pico da concentração plasmática do IL-1ra foi observado 1,5 h após o término – com aumento de 87 vezes. Apesar de os AGPI ômega-3 terem sido incorporados à membrana plasmática de células mononucleares do sangue periférico, verificou-se que a suplementação com óleo de peixe por 6 semanas não influenciou a concentração plasmática de TNF- $\alpha$ , de IL-6, de IL-1ra ou de TGF- $\beta$ . Além disso, essa intervenção nutricional não teve efeitos sobre a contagem de linfócitos e de neutrófilos, bem como não influenciou a magnitude da lesão muscular induzida pelo exercício, que foi avaliada por meio da determinação da concentração plasmática de creatinocinase.

Em outro estudo<sup>60</sup>, verificou-se o efeito da suplementação com óleo de peixe (1,8 g de EPA + DHA) na dor muscular de início tardio decorrente de uma sessão de exercício intenso, que tem sido associada à resposta inflamatória. Os indivíduos foram suplementados 30 dias antes do exercício e durante a semana de testes. A dor muscular de início tardio foi induzida por um protocolo de exercício isocinético excêntrico e a inflamação avaliada por parâmetros de força, dor, circunferência do braço e ângulo do braço relaxado (ABR), 48, 72 e 168 h após o exercício. Além disso, parâmetros sanguíneos também foram avaliados, como concentrações de cortisol, de creatinocinase, de IL-6, de TNF- $\alpha$ , de malondialdeído e de ferro sérico, que foram dosados antes e depois da suplementação e após o exercício. Os resultados desse estudo evidenciaram que a suplementação com óleo de peixe não teve efeito na inflamação ou na dor muscular de início tardio.

## ► Referências bibliográficas

1. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. The Proceedings of the Nutrition Society. 2002;61:345-58.
2. Delarue J, Lefoll C, Corporeau C et al. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? Reproduction Nutrition and Development. 2004;44:289-99.
3. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2002;56:365-79.
4. Akoh CC. Handbook of functional lipids. Boca Raton: Taylor & Francis; 2006 (525 p.).
5. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2006;60:502-7.

6. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*. 2002;21:495-505.
7. Spiller GA. *Handbook of lipids in human nutrition*. Boca Raton: CRC Press; 1996 (233 p.).
8. Calder PC. Fuel utilization by cells of the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1995;54:65-82.
9. Calder PC. Immunonutrition. *BMJ*. 2003;327:117-8.
10. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and immune cell function. *Advances in Enzyme Regulation*. 1997;37:197-237.
11. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002;56:S14-S19.
12. Calder PC, Yaqoob P, Thies F et al. Fatty acids and lymphocyte functions. *British Journal of Nutrition*. 2002;87:S31-S48.
13. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition*. 1998;14:627-33.
14. Calder PC. Can n-3 polyunsaturated fatty acids be used as immunomodulatory agents? *Biochemical Society Transactions*. 1996;24:211-20.
15. Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction, Nutrition, Development*. 2005;45:581-97.
16. Institute of Medicine of the National Academies. *Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids*. Washington: National Academy Press; 2002.
17. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *The Journal of the American Medical Association*. 2001;286:944-53. ☒
18. Suchner U, Kuhn KS, Furst P. The scientific basis of immunonutrition. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2000;59:553-63.
19. Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF et al. Immunonutrition in experimental colitis: beneficial effects of omega-3 fatty acids. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2002;39:48-54.
20. Ziegler TR, Leader LM, Jonas CR et al. Adjunctive therapies in nutritional support. *Nutrition*. 1997;13:64S-72S.
21. Grimm H, Mayer K, Mayser P et al. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. *British Journal of Nutrition*. 2002;87:S59-S67.
22. McCowen KC, Bistrian BR. Immunonutrition: problematic or problem solving? *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77:764-70.
23. Grimm H, Calder PC. Immunonutrition. *British Journal of Nutrition*. 2002;87:S1.
24. Venkatraman JT, Leddy J, Pendergast D. Dietary fats and immune status in athletes: clinical implications. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:S389-395.
25. Dziezak J. Fats, oils, and fat substitutes. *Food Technology*. 1989;43:66-74.
26. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS et al. n-3 Fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83:1526S-1535S.
27. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines Advisory Committee report*. 2005. Disponível em: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/>. Acesso em 21/01/2007.
28. Bruckner G, Webb P, Greenwell L et al. Fish oil increases peripheral capillary blood cell velocity in humans. *Atherosclerosis*. 1987;66:237-45.
29. Simchon S, Jan KM, Chien S. Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 1987;253:H898-H903.



- Szygula Z. Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training. *Sports Medicine*. 1990;10:181-97.
31. Oostenbrug GS, Mensink RP, Hardeman MR et al. Exercise performance, red blood cell deformability, and lipid peroxidation: effects of fish oil and vitamin E. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83:746-52.
32. Terano T, Hirai A, Hamazaki T et al. Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis*. 1983;46:321-31.
33. Guezennec CY, Nadaud JF, Satabin P et al. Influence of polyunsaturated fatty acid diet on the hemorrheological response to physical exercise in hypoxia. *International Journal of Sports Medicine*. 1989;10:286-91.
34. Brilla LR, Landerholm TE. Effect of fish oil supplementation and exercise on serum lipids and aerobic fitness. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 1990;30:173-80.
35. Raastad T, Hostmark AT, Stromme SB. Omega-3 fatty acid supplementation does not improve maximal aerobic power, anaerobic threshold and running performance in well-trained soccer players. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 1997;7:25-31.
36. Newsholme E, Leech A, Duester G. *Keep on running: the science of training and performance*. Baffins Lane: John Wiley & Sons Ltd; 1993 (443 p.).
37. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM et al. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Diabetes*. 1989;38:1314-9.
38. Thomas TR, Smith BK, Donahue OM et al. Effects of omega-3 fatty acid supplementation and exercise on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfractions. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2004;53:749-54.
39. Huffman DM, Altena TS, Mawhinney TP et al. Effect of n-3 fatty acids on free tryptophan and exercise fatigue. *European Journal Applied Physiology*. 2004;92:584-91.
40. Cooper DM, Barstow TJ, Bergner A et al. Blood glucose turnover during high- and low-intensity exercise. *The American Journal of Physiology*. 1989;257:E405-E412.
41. Greenhaff PL, Hultman E, Harris RC. Carbohydrate metabolism. In: Poortmans JR. *Principles of exercise biochemistry*. 2. ed. (rev.). Basel: Karger; 1993. Cap. 4, p. 89-136. (Blood glucose turnover during high- and low-intensity exercise).
42. Hargreaves M. *Exercise metabolism*. Champagne: Human Kinetics; 1995 (263 p.).
43. Delarue J, Couet C, Cohen R et al. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 1996;270:E353-362.
44. Puhakainen I, Ahola I, Yki-Jarvinen H. Dietary supplementation with n-3 fatty acids increases gluconeogenesis from glycerol but not hepatic glucose production in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995;61:121-6.
45. Delarue J, Labarthe F, Cohen R. Fish-oil supplementation reduces stimulation of plasma glucose fluxes during exercise in untrained males. *British Journal of Nutrition*. 2003;90:777-86.
46. Thomas TR, Fischer BA, Kist WB et al. Effects of exercise and n-3 fatty acids on postprandial lipemia. *Journal of Applied Physiology*. 2000;88:2199-204.
47. Smith BK, Sun GY, Donahue OM et al. Exercise plus n-3 fatty acids: additive effect on postprandial lipemia. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2004;53:1365-71.
48. Warner Jr JG, Ullrich IH, Albrink MJ et al. Combined effects of aerobic exercise and omega-3 fatty acids in hyperlipidemic persons. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1989;21:498-505.
49. Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild

- asthma. *Thorax*. 1988;43:84-92.
50. Mickleborough T, Gotshall R. Dietary components with demonstrated effectiveness in decreasing the severity of exercise-induced asthma. *Sports Medicine*. 2003;33:671-81.
51. Mickleborough TD, Ionescu AA, Rundell KW. Omega-3 fatty acids and airway hyperresponsiveness in asthma. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2004;10:1067-75.
52. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA et al. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest*. 2006;129:39-49.
53. Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA et al. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;168:1181-9.
54. Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005;59:1335-46.
55. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:406S-411S.
56. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. *Sports Medicine*. 1999;27:73-80.
57. Rowbottom DG, Green KJ. Acute exercise effects on the immune system. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:396S-405S.
58. Woods JA, Davis JM, Smith JA et al. Exercise and cellular innate immune function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1999;31(1):57-66.
59. Toft AD, Thorn M, Ostrowski K et al. N-3 polyunsaturated fatty acids do not affect cytokine response to strenuous exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89:2401-46.
60. Lenn J, Uhl T, Mattacola C et al. The effects of fish oil and isoflavones on delayed onset muscle soreness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2002;34:1605-13.



# Cafeína e Desempenho Físico em Exercícios Aeróbicos e Anaeróbicos

Leandro Ricardo Altimari



## ► Estrutura e função

Nos últimos anos, a cafeína tem sido utilizada como substância ergogênica, de forma aguda, antes de exercícios físicos com características aeróbicas (moderados de média e longa duração) e anaeróbicas (alta intensidade e curta duração)<sup>1,2</sup>.

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um derivado da xantina, quimicamente relacionada a outras xantinas: teofilina (1,3-dimetilxantina) e teobromina (3,7-dimetilxantina), que se diferenciam pela potência de suas ações farmacológicas sobre o sistema nervoso central (SNC)<sup>3</sup> (Figura 30.1). A cafeína é uma substância capaz de excitar e/ou restaurar as funções cerebrais e bulbares sem, contudo, ser considerada uma droga terapêutica, comumente utilizada e livremente comercializada, por apresentar baixa capacidade de indução à dependência<sup>4,5</sup>.

## ► Fontes dietéticas de cafeína

A cafeína, embora não apresente qualquer valor nutricional, tem sido considerada um ergogênico natural por ser encontrada em vários produtos alimentícios comercializados e consumidos diariamente<sup>6-8</sup>, como o guaraná, o mate, o chocolate, o café, alguns refrigerantes e chás<sup>8</sup>.

Vale ressaltar que essa substância também pode ser encontrada em alguns medicamentos

(anacin, excedrin, midol, nodoz, vivarin) como agente antagonizador do efeito calmante de certos fármacos, com quantidades variando entre 32 e 200 mg<sup>5,6</sup>. O Quadro 30.1 apresenta as principais fontes de cafeína na dieta.

A cafeína também compõe vários suplementos nutricionais conjugada a outras substâncias disponíveis no mercado atualmente, denominadas termogênicos, que visam manter o metabolismo acelerado para maior oxidação de gordura.

Como pode ser comprovado no Quadro 30.2, os suplementos termogênicos contêm diferentes quantidades de cafeína, bem como são encontrados em diferentes formas (líquida, tabletes e cápsulas), devendo seu consumo ser feito de maneira orientada.

Acredita-se que a cafeína tenha sido descoberta pelo homem na era Paleolítica sob diversas formas de bebidas<sup>10</sup>. Segundo Hulleman e Metz<sup>11</sup>, a utilização da cafeína no mundo esportivo tornou-se evidente a partir da metade do século 19, mais especificamente na primeira edição da “Corrida de Seis Dias”, em 1879, quando os participantes de diversas nacionalidades usaram diversos produtos estimulantes, dentre os quais compostos à base desta substância, a fim de suportar o grande esforço requerido.

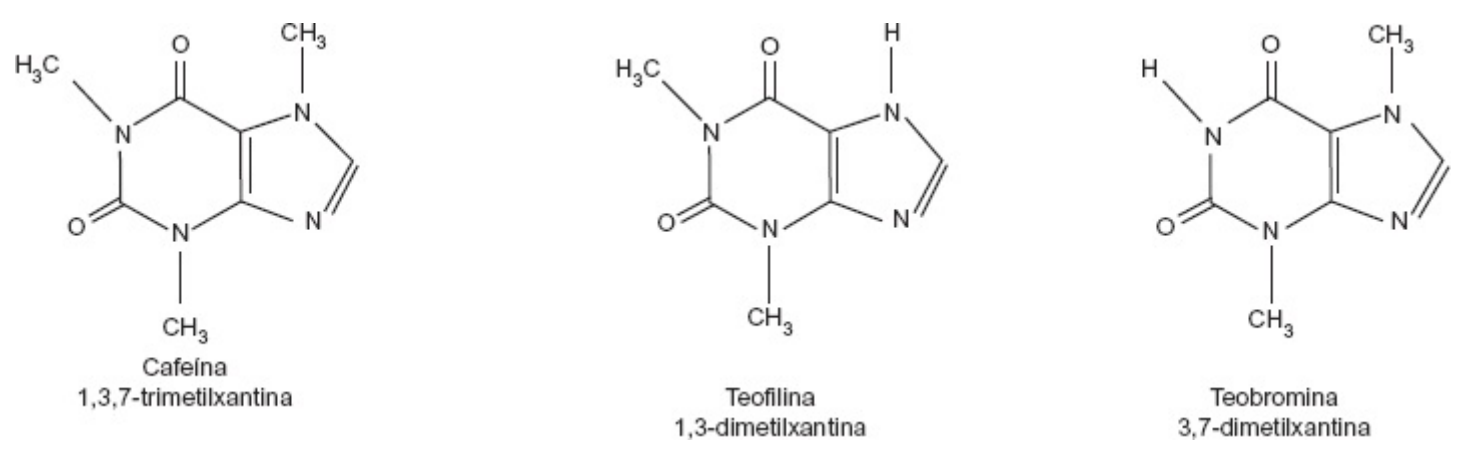


Figura 30.1 Estrutura química da cafeína e metilxantinas relacionadas. Adaptada de George<sup>3</sup>.

QUADRO 30.1		Concentração de cafeína em alimentos populares, bebidas, refrigerantes e energéticos.	
Café (150 mL)		Cafeína (mg)	
De máquina		110 – 150	
De coador		64 – 124	
Instantâneo		40 – 108	
Descafeinado		2 – 5	

Instantâneo descafeinado	2
<b>Produtos com chá</b>	
Chá instantâneo (150 mℓ)	12 – 28
Chá gelado (350 mℓ)	22 – 36
<b>Guaraná</b>	
Pó (1 g)	21
<b>Chá (a granel ou saquinhos) (150 mℓ)</b>	
Infusão de 1 min	9 – 33
Infusão de 3 min	20 – 46
Infusão de 5 min	20 – 50
<b>Refrigerantes (350 mℓ)</b>	
Coca-Cola®	46
<i>Diet Coke</i> ®	46
Pepsi Cola®	38,4
<i>Diet Pepsi</i> ®	36
Pepsi <i>Light</i> ®	36
Melo Yello®	36
<b>Chocolate</b>	
Feito a partir de mistura	6
Chocolate ao leite (28 g)	6

Chocolate de confeitiro (28 g)	35
<b>Energéticos (250 ml)</b>	
Flash Power®	80
Flying Horse®	80
Dynamite®	80
Red Bull®	80
On Line®	80
Blue Energy Xtreme®	80
Adaptado de Slavin e Joensen <sup>9</sup> .	

O uso indiscriminado de cafeína por parte de atletas, no início da década de 1980, com objetivo de melhorar o desempenho atlético, fez com que esta substância fosse incluída na lista de substâncias proibidas pelo Comitê Olímpico Internacional (COI), que estipulou um valor limite de 15 µg/ml de cafeína na urina.<sup>6</sup> Esse limite foi proposto por Delbeke e Debackere<sup>12</sup>, após analisarem amostras de urina provenientes de um grupo de 775 ciclistas submetidos ao controle da dopagem durante a temporada de 1982 e de outro grupo constituído de 85 consumidores de café, cuja cafeína urinária foi determinada por um período de 60 h, com o intuito de estabelecer que nível de cafeína poderia ser considerado excessivo. Nos Jogos Olímpicos de Los Angeles (1984), quando alguns membros da equipe de ciclismo dos EUA declararam publicamente terem usado este alcaloide como estimulante durante as competições<sup>13</sup>.

QUADRO 30.2		Concentração de cafeína em alguns suplementos nutricionais disponíveis no mercado.
Suplementos nutricionais	Porção	Quantidade de cafeína (mg)
Lipo 6®	2 cápsulas	200
Leanfire V2®	2 cápsulas	200
Ripped Fuel®	2 cápsulas	200
Ripped Way®	4 tabletes	100



Stacker2®	1 cápsula	200
Stacker3®	1 cápsula	250
Therma Burn®	1 cápsula	200
Therma Pro®	1 cápsula	200
Therma Pro Liquid®	60 mL (4 colheres)	21
Therma Stack®	1 cápsula	300
Thermo DynamX®	3 cápsulas	199
Thermo Gain®	3 cápsulas	300
Thermo Sport®	1 cápsula	300
Thermogenic Liquid®	60 mL (4 colheres)	21
Thermogenic Ripped Age®	60 mL (4 colheres)	21
Yellow Swarm Extreme Energy®	1 cápsula	300
Xenadrine EFX®	2 cápsulas	300

Adaptado de Altimari *et al.*<sup>7</sup>.

Até o final do ano de 2003, a cafeína constava na lista de substâncias proibidas da World Anti Doping Agency (WADA), na classe de estimulantes (A). Entretanto, mais recentemente a WADA retirou a cafeína dessa lista<sup>14</sup>. A retirada da cafeína da lista de substâncias proibidas ocorreu uma vez que vários estudos publicados na última década demonstraram que o limite tolerável estipulado pelo COI (12 µg/mL de cafeína na urina) não era atingido mesmo após a ingestão de altas doses de cafeína (cerca de 8 mg/kg de peso corporal). Em adição, ingestão de doses menores (cerca de 5 mg/kg de peso corporal) era suficiente para melhorar o desempenho físico sem, contudo, ultrapassar o valor limítrofe para caso positivo de *doping*<sup>5,6</sup>.

Essas divergências fizeram com que a WADA, nos últimos anos, retomasse as discussões sobre a possibilidade de revisão do nível de ingestão tolerável para cafeína. Todavia, isso não foi possível devido às dificuldades em se estabelecer um valor limítrofe, as quais são decorrentes da diversidade dos hábitos de ingestão de produtos ricos em cafeína nos diferentes países, tornando inviável o controle da substância. Desse modo, optou-se por incluir a cafeína em um programa de monitoramento, que é feito por acompanhamento da incidência de detecção do uso de cafeína pelos atletas<sup>14</sup>.

## ► **Metabolismo e biodisponibilidade**

A administração dessa substância pode ser feita de diversas formas, dentre as quais se destacam administração intraperitoneal, injeções subcutânea ou intramuscular, aplicação de supositórios e via oral, esta última a mais utilizada e aceita na área esportiva, pela fácil aplicabilidade<sup>6,16</sup>. Sua ação pode atingir todos os tecidos, pois o seu carreamento é feito via corrente sanguínea, sendo posteriormente degradada e excretada pela urina na forma de coprodutos<sup>5,6,8</sup>.

A cafeína é uma substância absorvida de modo rápido e eficiente, com aproximadamente 100% de biodisponibilidade, através do trato gastrointestinal após administração oral. Parece não afetar as funções gastrintestinais quando ingerida de forma conjugada a diferentes soluções líquidas, como o carboidrato (CHO) e a água<sup>5,16</sup>. Ressalte-se ainda que a ingestão de cafeína associada a bebidas carboidratadas pode favorecer a maior absorção e, conseqüentemente, o maior carreamento através da corrente sanguínea até os tecidos, podendo contribuir para a melhora do desempenho físico<sup>2</sup>. Essa substância pode alcançar o pico de concentração máxima na corrente sanguínea entre 15 e 120 min após a sua ingestão<sup>5</sup>.

O metabolismo da cafeína ocorre em maior proporção no fígado, no qual existe maior concentração de citocromo P450 1A2, enzima responsável pelo metabolismo da substância<sup>5,17</sup>. A metabolização começa com a remoção do grupo metil 1 e 7, catalisado pelo citocromo P450 1A2, o que possibilita a formação de três grupos metilxantina<sup>18</sup>. Em humanos, a maior parte do metabolismo da cafeína decorre da mudança na posição do grupo metil 1,3,7, possibilitando uma metabolização com predominância na forma de paraxantina (1,7-dimetilxantina), seguida por teofilina (1,3-dimetilxantina) e de teobromina (3,7-dimetilxantina), sendo esses dois últimos metabolizados em menor quantidade<sup>5</sup> (Figura 30.2). Embora a maior parte do metabolismo da cafeína ocorra no fígado, outros tecidos, incluindo o cérebro e o rim, têm um importante papel na produção do citocromo P450 1A2 e, assim, têm participação no metabolismo da cafeína<sup>19</sup>.

Apesar de apenas uma pequena quantidade de cafeína ser excretada (0,5 a 3%), sem alteração na sua constituição química, sua detecção na urina é relativamente fácil<sup>8</sup>. Para as mulheres, a proporção de excreção de cafeína é particularmente importante, porque durante a execução de exercícios intensos as mulheres apresentam maior eliminação de cafeína do que os homens<sup>20</sup>. Vale ressaltar que alguns fatores como a genética, a dieta, o uso de alguma substância, o sexo, o peso corporal, o estado de hidratação, o tipo de exercício físico praticado e o consumo habitual de cafeína podem afetar o metabolismo da cafeína e, conseqüentemente, influenciar na quantidade de cafeína total excretada pela urina<sup>5,6,20</sup>.

## ► **Mecanismos de ação**

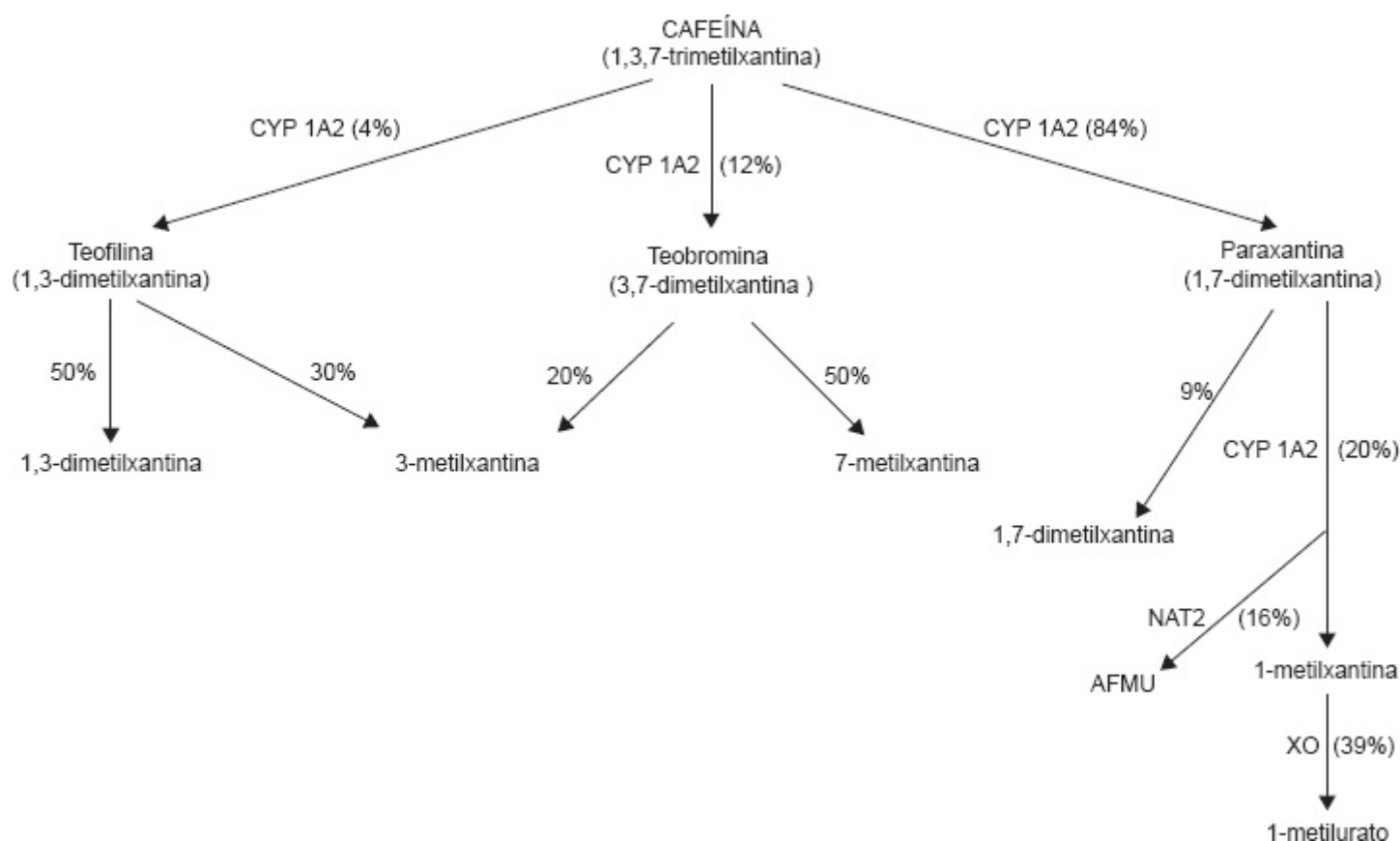
Acredita-se que a cafeína possua mecanismos de ação central e periférica que desencadeiam importantes alterações metabólicas e fisiológicas e que contribuem para a melhora do desempenho atlético<sup>2,21</sup>. Todavia, o seu efeito ergogênico é ainda bastante controverso, visto que aparentemente outros mecanismos podem estar associados à sua ação, melhorando o desempenho em diferentes tipos de exercício físico<sup>6</sup>.

Dessa forma, uma primeira teoria, e talvez a mais aceita atualmente, que pode explicar o efeito ergogênico da cafeína durante o exercício físico está relacionada ao efeito direto da cafeína em alguma porção do sistema nervoso central (SNC), capaz de aumentar a excitabilidade neural, otimizar o recrutamento das unidades motoras e, ainda, aumentar o estado de alerta e o humor,

influenciando nos fatores motivacionais<sup>6,22</sup>.

Essa ação da cafeína no SNC tem sido explicada pelo efeito antagonístico desta nos receptores de adenosina<sup>18,22</sup>. A adenosina é um neuromodulador endógeno com efeitos inibitórios na excitabilidade central e atua inibindo preferencialmente a liberação de neurotransmissores excitatórios, particularmente a dopamina, melhorando assim a transmissão dopaminérgica pré-sináptica e pós-sináptica e, conseqüentemente, reduzindo o limiar de ativação neuronal, bem como aumentando a taxa de sinapse entre os neurônios<sup>3,22</sup>. Acredita-se ainda que a ação estimulante da cafeína no SNC envolve a estimulação do sistema nervoso simpático, aumentando a liberação e, conseqüentemente, a ação das catecolaminas<sup>23,24</sup>. Contudo, essa hipótese é ainda extremamente especulativa, haja vista as grandes limitações que envolvem esse tipo de investigação.

Uma segunda teoria pressupõe o efeito direto da cafeína em coprodutos do músculo esquelético. As possibilidades incluem: alteração de íons, particularmente sódio e potássio, inibição da fosfodiesterase, possibilitando aumento na concentração de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), efeito direto na regulação metabólica de enzimas semelhantes às fosforilases, aumento na mobilização de cálcio através do retículo sarcoplasmático, conseqüente aumento dos níveis intracelulares de cálcio nos músculos, facilitando a estimulação-contração do músculo esquelético e aumentando a eficiência da contração<sup>5,6,22</sup>. Essas possibilidades têm sido levantadas a partir de investigações *in vitro*, nas quais altas concentrações de cafeína são empregadas na tentativa de demonstrar seus efeitos<sup>24,25</sup>. Entretanto, acredita-se que a concentração de cafeína necessária para inibir a fosfodiesterase e as enzimas semelhantes às fosforilases e, conseqüentemente, desencadear uma série de reações metabólicas sejam bem superiores às utilizadas naqueles estudos<sup>6</sup>.



**Figura 30.2** Metabolismo da cafeína em humanos. Os números dentro dos parênteses são os percentuais

do composto metabolizado. AFMU = 5-acetilamina-6-formilamina-3-metiluracil; CYP 1A2 = citocromo P450; NAT2 = N-acetiltransferase; XO = xantina oxidase. Adaptada de Sinclair e Geiger<sup>5</sup>.

Aparentemente, a cafeína pode agir diretamente sobre o músculo, potencializando sua capacidade de realizar exercícios físicos de alta intensidade e curta duração<sup>26</sup>. A hipótese atualmente aceita para essa ocorrência estabelece que a cafeína age sobre o retículo sarcoplasmático, aumentando sua permeabilidade ao cálcio, tornando este mineral prontamente disponível para o processo de contração muscular. Assim, é provável que a cafeína possa influenciar a sensibilidade das miofibrilas ao cálcio<sup>27,28</sup>. Segundo Pagala e Taylor<sup>29</sup>, o mecanismo de ação do cálcio induzido pela ação da cafeína parece agir de forma diferenciada nas fibras musculares dos tipos I e II, visto que as fibras de contração lenta (tipo I) são mais sensíveis à ação da cafeína do que as fibras musculares de contração rápida (tipo II).

Porém, Fredholm *et al.*<sup>18</sup> descartam essa hipótese em humanos, pois as doses necessárias para tal efeito seriam tóxicas ao organismo. Mas a hipótese de que a cafeína possa agir periféricamente não pode ser totalmente descartada, já que Graham *et al.*<sup>21</sup>, ao utilizarem sujeitos com lesão medular realizando exercício com estimulação evocada até a exaustão, mostraram aumento de desempenho após uso de 6 mg/kg de cafeína; sendo assim, outro fator além da maior liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  do retículo sarcoplasmático poderia estar envolvido. Nesse sentido, alguns autores mostraram que existem receptores de adenosina presentes em nível periférico, principalmente os do tipo A2A em fibras do tipo I<sup>22,29</sup>. Como se sabe, a cafeína atua como antagonista aos receptores de adenosina e, deste modo, poderia atuar nos receptores periféricos aumentando o tempo até a exaustão, como mostrado por Graham *et al.*<sup>21</sup>.

Por fim, uma terceira teoria diz respeito ao aumento na oxidação das gorduras e à redução na oxidação de CHO. Tem-se sugerido que a cafeína possa causar aumento na mobilização dos ácidos graxos livres (AGL) dos tecidos e/ou nos estoques intramusculares<sup>24</sup>. Esse efeito supostamente ocorreria de maneira indireta por meio do aumento na produção de catecolaminas na circulação, particularmente a epinefrina, ou diretamente antagonizando os receptores de adenosina<sup>22</sup>, um importante regulador do metabolismo lipídico, que normalmente inibe a mobilização dos AGL, aumentando a oxidação da gordura muscular e reduzindo a oxidação de CHO<sup>6,21,30</sup>.

Bellet *et al.*<sup>31</sup> foram os primeiros a documentar o efeito positivo da cafeína no metabolismo a partir da estimulação para mobilização de AGL. Tal efeito, associado à economia na depleção de glicogênio muscular, acarretou melhora do desempenho físico em exercícios prolongados, sendo posteriormente confirmado por outros estudos<sup>30,32-34</sup>.

Porém, pesquisas recentes indicam que a ação da cafeína sobre estoques de glicogênio parece ocorrer independentemente da ação da epinefrina<sup>5</sup>. Assim sendo, o que tem sido observado por alguns pesquisadores é que a ação da cafeína parece estar diretamente relacionada ao antagonismo dos receptores de adenosina que normalmente inibem a mobilização dos AGL<sup>22,35</sup>. Aparentemente, esse fator poderia contribuir para o aumento da oxidação da gordura muscular, reduzindo a oxidação de CHO e, desta forma, melhorar o rendimento nos exercícios físicos prolongados em consequência de redução na disponibilidade de CHO<sup>21</sup>, visto que a acentuada depleção de CHO tem sido apontada como um fator limitante para o desempenho físico<sup>36</sup>.

## ► Efetividade e controvérsias

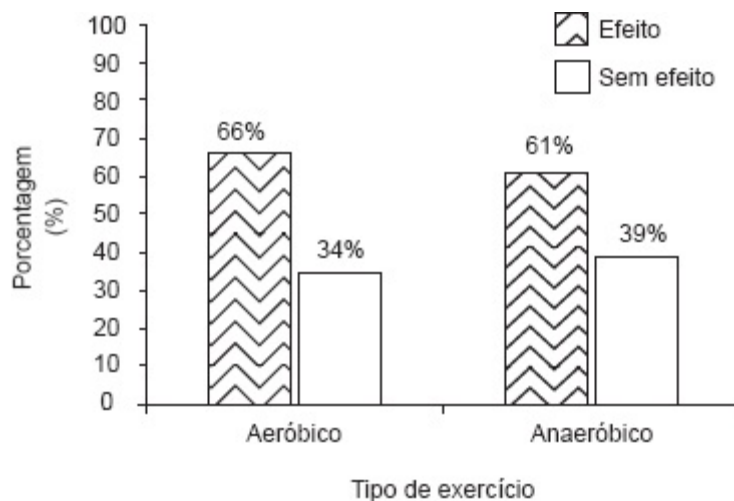
Estudos apontam a cafeína como um poderoso agente modulador do desempenho físico em exercícios físicos de diferentes naturezas, tendo seus efeitos observados em atletas de diversas modalidades<sup>1,2,6</sup>. Entretanto, vale destacar que as maiores dificuldades para a interpretação dos resultados produzidos por esses estudos concentram-se nos diferentes delineamentos utilizados, nas diferentes doses de cafeína ingeridas, nas diferenças entre os protocolos experimentais que, muitas vezes, combinam exercícios predominantemente aeróbicos e anaeróbicos, na falta de maior rigidez metodológica no controle de variáveis supostamente envolvidas no processo como o estado nutricional e no estado de aptidão física individual, além da tolerância à cafeína (habituação ou não à cafeína)<sup>1</sup>.

Poucos estudos têm procurado investigar os efeitos ergogênicos da cafeína no desempenho físico em exercícios anaeróbicos, caracterizados por esforços de alta intensidade e curta duração (força, velocidade e potência). Um extenso e recente estudo de revisão sobre o tema apontou aumento da força muscular acompanhado de maior resistência à instalação do processo de fadiga muscular após a ingestão de cafeína<sup>37</sup>. Ainda não está totalmente esclarecido qual o mecanismo de ação responsável pelo aumento da força muscular, todavia, acredita-se que isso ocorra em maior intensidade muito mais pela ação direta da cafeína no SNC do que pela sua ação periférica<sup>38</sup>.

Quanto aos exercícios máximos e supramáximos de curta duração, os resultados têm-se demonstrado controversos. Embora a maioria dos estudos dessa natureza venha demonstrar que a ingestão de cafeína melhora significativamente o desempenho físico em exercícios máximos e supramáximos de curta duração (< 5 min)<sup>37,39</sup>, isto não se pode dizer com relação a tais exercícios quando precedidos por exercícios submáximos prolongados, bem como quando o tempo de duração destes é inferior a 60 s, ou ainda quando os esforços são intermitentes<sup>37,40-43</sup>, quando o desempenho atlético parece não sofrer qualquer alteração. Desse modo, é evidente a necessidade de maior esclarecimento quanto aos mecanismos de ação da cafeína sobre o metabolismo anaeróbico.

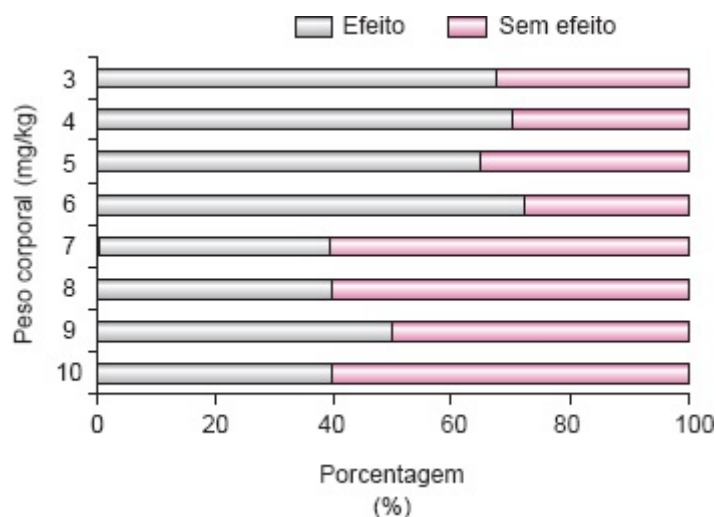
Com relação aos exercícios físicos aeróbicos, caracterizados por esforços de média e longa duração, os resultados dos estudos publicados ao longo das últimas duas décadas sugerem que o uso da cafeína promove melhora significativa na eficiência metabólica dos sistemas energéticos durante o esforço, particularmente por proporcionar aumento na mobilização e oxidação de AGL e redução na oxidação de CHO, contribuindo para melhor desempenho físico<sup>1,2,44-46</sup>. Adicionalmente aos efeitos no metabolismo aeróbico, estudos recentes mostraram que a ingestão de cafeína pode também melhorar o desempenho atlético pela redução da percepção subjetiva de esforço (PSE). Essa melhora pode chegar a aproximadamente 11% em sujeitos treinados, uma vez que estes apresentam melhor resposta à ingestão de cafeína do que os não treinados. Em adição, essa melhora é acompanhada por redução de 6% na PSE em exercício de intensidade constante, particularmente em exercício anaeróbico<sup>37</sup>.

Na Figura 30.3 são apresentados os estudos que comprovaram ou não efeitos ergogênicos da cafeína no desempenho físico em exercícios aeróbicos e anaeróbicos.



**Figura 30.3** Estudos que comprovaram ou não efeitos ergogênicos da cafeína no desempenho físico em exercícios aeróbicos e anaeróbicos. Adaptada de Altimari *et al.*<sup>37,45</sup>.

Ainda nesses estudos, os autores observaram que a dosagem de cafeína é fator determinante na melhora do desempenho físico, pois o desencadeamento das respostas fisiológicas e metabólicas parece estar atrelado à quantidade ingerida. Assim, embora doses de 3 e 10 mg/kg de peso corporal de cafeína possam melhorar o desempenho físico em exercícios físicos de diferentes naturezas, o intervalo ótimo sugerido é de 3 a 6 mg/kg de cafeína pura (anidra)<sup>37,45</sup>. Na Figura 30.4 são apresentados os dados que mostram os efeitos das diferentes dosagens de cafeína utilizadas nos estudos que verificaram ou não efeitos ergogênicos da cafeína no desempenho físico em exercícios aeróbicos e anaeróbicos.



**Figura 30.4** Diferentes dosagens de cafeína utilizadas nos estudos que comprovaram ou não efeitos ergogênicos da cafeína no desempenho físico em exercícios aeróbicos e anaeróbicos. Adaptada de Altimari *et al.*<sup>37,45</sup>.

Vale lembrar que mais recentemente encontrou-se na literatura uma grande quantidade de estudos que investigaram o impacto da ingestão de cafeína sobre o desempenho de atletas, relacionados a esportes individuais e contínuos como corrida, ciclismo, natação e remo. Dessa forma, as principais evidências existentes dos efeitos da cafeína na melhora de desempenho estão relacionados a esportes que têm como características provas nas quais se verificam o trabalho



total realizado, o tempo até a exaustão e corridas contra o relógio<sup>37,42,46</sup>. Em contrapartida, existem poucos estudos que analisaram os efeitos dessa substância em modalidades com características intermitentes, muitas vezes por dificuldades metodológicas de encontrar um teste válido, reprodutível e que se adéque à realidade do esporte. Mesmo com essas limitações, há alguns estudos que procuraram investigar o efeito da substância em protocolos de *sprints* repetidos em atletas de elite de diferentes esportes coletivos, porém os resultados têm se mostrado controversos e, como ressaltado anteriormente, os testes muitas vezes não são adequados<sup>37</sup>.

Considerando a importância da validade ecológica dos resultados encontrados pelos estudos que confirmam o efeito ergogênico da cafeína, ou seja, de uma possível generalização deste efeito para outros cenários ou condições ambientais similares àquelas exigidas para a prática de um determinado esporte ou modalidade, alguns estudos analisaram o efeito da ingestão de cafeína no desempenho físico em testes em campo, procurando reproduzir a situação real enfrentada pelo atleta. Esses estudos de campo têm confirmado o efeito positivo da cafeína, capaz de melhorar significativamente o desempenho físico em exercícios físicos aeróbicos e anaeróbicos (Quadro 30.3).

► **Tolerância à cafeína**

Vale destacar que a tolerância à cafeína pode influenciar a análise dos resultados apresentados pelos diversos estudos disponíveis na literatura<sup>1</sup>. Essa habituação tem demonstrado ser de grande relevância quando da utilização dessa substância, como meio de melhorar o desempenho físico. A habituação é atingida a partir de ingestão diária superior a 100 mg, ou seja, correspondente a aproximadamente duas xícaras de café<sup>7</sup>. Essa quantidade, ingerida diariamente, pode neutralizar as respostas metabólicas desencadeadas pela ingestão de cafeína. Recentes estudos sugerem que o uso crônico (diário) dessa substância pode agir de forma decisiva nas alterações do metabolismo da cafeína e na resposta da epinefrina durante o exercício<sup>21</sup>.

Os possíveis mecanismos que têm resultado em alterações metabólicas pelo consumo crônico de cafeína parecem estar relacionados à autorregulação de receptores  $\beta$ -adrenergéticos, a alterações na fixação-tradução, mediadas por receptores, ou à inibição da fosfodiesterase<sup>21,55</sup>. Segundo Fisher *et al.*<sup>56</sup>, indivíduos habituados à cafeína, após interromperem o uso, exibem alterações significantes no metabolismo e melhora no desempenho físico após ingestão aguda de cafeína. Tais modificações não têm sido observadas em indivíduos habituados e que mantêm ininterruptamente o uso de cafeína<sup>2</sup>.

QUADRO 30.3		Efeito ergogênico da cafeína no desempenho físico em exercícios aeróbicos e anaeróbicos realizados em testes de campo.					
Investigadores	N	Sexo	População	Dose de cafeína	Tipo de teste	Efeito ergogênico?	Comentários
							Aumento significativo no tempo de prova

Anderson <i>et al.</i> <sup>46</sup>	8	M	Treinados	6 e 9 mg/kg	Prova de remo 2.000 m	Sim	para as doses de 6 e 9 mg/kg (0,7 e 1,3%, respectivamente), determinada nos 500 m iniciais
Berglund e Hemmingsson <sup>47</sup>	14	9 M 5 F	Treinados	6 mg/kg	Corrida sob baixa (300 m) e alta altitude (2.900 m) em intensidades equivalentes a 11,5 e 23,1 km/h	Sim	Melhora significativa no desempenho de corrida sob alta altitude (2,19% para baixa e 3,18% para alta intensidade)
Bridge e Jones <sup>48</sup>	8	M	Treinados	3 mg/kg	Corrida de 8.000 m	Sim	Aumento significativo na velocidade de corrida (1,2%) e redução no tempo (23,8 s)
Cohen <i>et al.</i> <sup>49</sup>	5 2	M F	Treinados	5 e 9 mg/kg	21 km de corrida em estrada, em ambiente quente e úmido	Não	Não se constatou melhora no tempo de corrida nas dosagens de 5 e 9 mg/kg
Collomp <i>et al.</i> <sup>50</sup>	14	M	7 não treinados 7 treinados	250 mg	2 tiros de 100 m nado livre com 20 min de intervalo	Sim	Redução significativa no tempo de nado no primeiro e no segundo tiro de 100 m (2 e 4%, respectivamente)
Ferrauti <i>et al.</i> <sup>51</sup>	16	8 M 8 F	Treinados	5 mg/kg	Simulação de uma partida de tênis com duração de 240 min	Sim	Melhora significativa no desempenho das mulheres durante o esforço e após o exercício
MacIntosh e Wright <sup>52</sup>	11	7 M 4 F	Não treinados	6 mg/kg	1.500 m nado livre	Sim	Redução significativa no tempo de nado em prova de 1.500 m
Paton <i>et al.</i> <sup>53</sup>	16	M	Treinados	6 mg/kg	10 <i>sprints</i> de 10 s, com 10 s de intervalo entre os <i>sprints</i>	Não	Não se constatou aumento no tempo para completar 10 <i>sprints</i> (0,1%)
Wiles <i>et al.</i> <sup>54</sup>	18	M	Treinados	150 a 250 mg	Corrida de 1.500 m	Sim	Aumento significativo na velocidade de corrida e redução no tempo (4 s)

## ► Segurança e recomendações

A utilização da cafeína tem gerado uma série de dúvidas acerca da sua possível ação diurética, uma vez que acarretaria aumento no volume de urina e, portanto, maior perda hídrica, o que poderia afetar negativamente o desempenho físico, particularmente em esforços de longa duração. Entretanto, o suposto efeito diurético provocado por essa substância não tem sido confirmado na prática<sup>1,57,58</sup>.

Alguns estudos demonstram que a ingestão de pequenas doses de cafeína antes de exercícios físicos prolongados não parece afetar negativamente o desempenho físico, visto que o comprometimento do estado de hidratação corporal parece estar relacionado somente ao emprego de megadoses da substância<sup>57,59-61</sup>. Contudo, a ingestão de altas doses de cafeína (cerca de 10 a 15 mg/kg de peso corporal) não é recomendada, pois os níveis plasmáticos podem alcançar valores tóxicos de até 200 mm<sup>18</sup>.

Os efeitos colaterais causados pela ingestão de cafeína ocorrem em maior proporção em pessoas suscetíveis e que utilizam a substância em excesso<sup>5,8</sup>, podendo prejudicar a estabilidade de membros superiores, induzindo-os a trepidez e tremor, resultantes da tensão muscular crônica<sup>6,8</sup>, e ainda induzir insônia, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, náuseas e desconforto gastrointestinal<sup>62,63</sup>. Todas as possibilidades citadas devem ser criteriosamente consideradas quando da utilização dessa substância por parte dos atletas, pois tais ocorrências poderão comprometer o desempenho físico<sup>7</sup>.

## ► Referências bibliográficas

1. Altimari LR, Cyrino ES, Zucas SM et al. Efeitos ergogênicos da cafeína sobre o desempenho físico. *Revista Paulista de Educação Física*. 2000;14:141-58.
2. Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Medicine*. 2001;31:785-807.
3. George AJ. Central nervous system stimulants. *Baillieres Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;14:79-88.
4. Bucci LR. Selected herbals and human exercise performance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72:624-36.
5. Sinclair CJD, Geiger JD. Caffeine use in sports. A pharmacological review. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2000;40:71-9.
6. Spriet LS. Caffeine and performance. *International Journal of Sports Nutrition*. 1995;5:84-99.
7. Altimari LR, Cyrino ES, Zucas SM et al. Cafeína: ergogênico nutricional no esporte. *Brazilian Journal of Science and Movement*. 2001;9:57-64.
8. Clarkson PM. Nutritional ergogenic aids: caffeine. *International Journal of Sports Nutrition*. 1993;3:103-11.
9. Slavin N, Joensen HK. Caffeine and Sport Performance. *The Physician and Sports Medicine*. 1995;13:191-3.
10. Paula Filho U, Rodrigues LOC. Estudo do efeito da cafeína em diferentes níveis de exercício. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*. 1985;6:139-46.
11. Hulleman KD, Metz J. Doping. In: Hulleman KD, Hassenstein P. *Medicina Esportiva: Clínica e Prática*. 3. ed. São Paulo: Edusp; 1982 (p. 213-35).
12. Delbeke FT, Debachere M. Caffeine: use and abuse in sports. *International Journal of Sports Medicine*.

13. Rogers CC. Caffeine. *Sports Medicine*. 1985;13:38-40.
14. World Anti Doping Agency (WADA). Lista de substâncias proibidas. Disponível em: <http://www.wada-ama.org/en/World-Anti-Doping-Program/Sports-and-Anti-Doping-Organizations/International-Standards/Prohibited-List/>. Acesso em 06/05/2011.
15. Wang Y, Lau CE. Caffeine has similar pharmacokinetics and behavioral effects via the i.p. and p.o. routes of administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1998;60:271-8.
16. Van Nieuwenhoven MA, Brummer RJM, Brouns F. Gastrointestinal function during exercise: comparison of water, sport drink, and sports drink with caffeine. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89:1079-85.
17. Kalow W, Tang B. The use of caffeine for enzymatic assays: A critical appraisal. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1993;53:503-14.
18. Fredholm BB. On the mechanism of action of theophylline and caffeine. *Acta Medica Scandinavica*. 1985;217:149-53.
19. Goabduff T, Dréano Y, Guillois B et al. Induction of liver and kidney CYP 1A1/1A2 by caffeine in rat. *Biochemical Pharmacology*. 1996;52:1915-9.
20. Duthel JM, Vallon JJ, Martin G et al. Caffeine and sport: role of physical exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1991;23:980-5.
21. Graham TE, Rush JW, Van Soeren MH. Caffeine and exercise: metabolism and performance. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1994;19:111-38.
22. Davis JM, Zhao Z, Stock HS et al. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;284:399-404.
23. Rachima-Maoz C, Peleg E, Rosenthal T. The effects of caffeine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *American Journal of Hypertensive*. 1998;11:1426-32.
24. Yamada Y, Nakazato Y, Ohga A. The mode of action of caffeine on catecholamine release from perfused adrenal glands of cat. *British Journal of Pharmacology*. 1989;98:351-6.
25. Issekutz BJR. Effect of beta-adrenergic blockade on lactate turnover in exercising dogs. *Journal of Applied Physiology*. 1984;57:1754-9.
26. Lopes JM, Aubier M, Jardim J et al. Effect of caffeine on skeletal muscle function before and after fatigue. *Journal of Applied Physiology*. 1983;54:1303-5.
27. Roy B, Tarnopolsky M, MacDougall JD et al. Caffeine and neuromuscular fatigue in endurance athletes. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1994;19:S41.
28. Pinto S, Tarnopolsky M. Neuromuscular effects of caffeine in males and females. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1997;22:S48.
29. Pagala MK, Taylor SR. Imaging caffeine induced  $Ca^{2+}$  transients in individual fast-twitch and slow-twitch rat skeletal muscle fibers. *American Journal of Physiology and Cell Physiology*. 1998;274:623-32.
30. Costill DL, Dalsky G, Fink W. Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1978;10:155-8.
31. Bellet S, Kershbaum A, Fink EM. Response of free fatty acids to coffee and caffeine. *Metabolism Clinical and Experimental*. 1968;17:702-7.
32. Ivy JL, Costill DL, Fink WJ et al. Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1979;11:6-11.
33. Essig DA, Costill DL, Van Handel PJ. Effects of caffeine ingestion on utilization of muscle glycogen and lipid during leg ergometer cycling. *International Journal of Sports Medicine*. 1980;1:86-90.
34. Powers SK, Byrd RJ, Tulley R et al. Effects of caffeine ingestion on metabolism and performance during graded exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1983;50:01-307.

35. Falk B, Burstein R, I et al. The effect of caffeine ingestion on physical performance after prolonged exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1989;59:168-73.
36. Jeukendrup AE, Jentjens R. Oxidation of carbohydrate feedings during prolonged exercise. *Sports Medicine*. 2000;29:407-26.
37. Altimari LR, de Moraes AC, Tirapegui J et al. Caffeine and performance in anaerobic exercise. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42:17-27.
38. Kalmar JM, Cafarelli E. Effects of caffeine on neuromuscular function. *Journal of Applied Physiology*. 1999;87:801-8.
39. Altimari LR, Fontes EB, Okano AH. A ingestão de cafeína aumenta o tempo para fadiga neuromuscular e o desempenho físico durante exercício supramáximo no ciclismo. *Brazilian Journal of Biomotricity*. 2008;2:195-203.
40. Crowe MJ, Leicht AS, Spinks WL. Physiological and cognitive responses to caffeine during repeated high-intensity exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2006;16:528-44.
41. Greer F, Morales J, Coles M. Wingate performance and surface EMG frequency variables are not affected by caffeine ingestion. *Applied Physiology, Nutrition, Metabolism*. 2006;31:597-603.
42. Lorino AJ, Lloyd LK, Crixell SH et al. The effects of caffeine on athletic agility. *Journal of Strength and Conditioning of Research*. 2006;20:851-4.
43. Rana SR. Effect of the wingate test on mechanomyography and electromyography. *Journal of Strength and Conditioning of Research*. 2006;20:292-7.
44. Altimari LR, de Melo J, Trindade M et al. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. 2005;5:87-101.
45. Altimari LR, Melo JC, Trindade MCC et al. Caffeine and aerobic physical exercise. *Braz J Soc Food Nutr*. 2006;31:79-96.
46. Braga LC, Alves MPA Cafeína como recurso ergogênico nos exercícios de endurance. *Revista Brasileira Ciência e Movimento*. 2000;8:33-7.
47. Anderson ME, Bruce CR, Fraser SF et al. Improved 2000-meter rowing performance in competitive oarswomen after caffeine ingestion. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2000;10:464-75.
48. Berglund B, Hemmingsson P. Effects of caffeine ingestion on exercise performance at low and high altitudes in cross-country skiers. *International Journal Sports Medicine*. 1982;3:234-6.
49. Bridge CA, Jones MA. The effect of caffeine ingestion on 8 km run performance in a field setting. *Journal of Sports Science*. 2006;24:433-9.
50. Cohen BS, Nelson AG, Prevost MC et al. Effects of caffeine ingestion on endurance racing in heat and humidity. *European Journal Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1996;73:358-63.
51. Collomp K, Ahmaidi S, Chatard JC et al. Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers. *European Journal of Applied Physiology*. 1992;64:377-80.
52. Ferrauti A, Weber K, Struder HK. Metabolic and ergogenic effects of carbohydrate and caffeine. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 1997;37:258-66.
53. MacIntosh BR, Wright BM. Caffeine ingestion and performance of a 1.500 meter swim. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1995;20:168-77.
54. Paton CD, Hopkins WG, Vollebregt L. Little effect of caffeine ingestion on repeated sprints in team-sport athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001;33:822-5.
55. Wiles JD, Bird SR, Hopkins J et al. Effect of caffeinated coffee on running speed, respiratory factors, blood lactate and perceived exertion during 1500-m treadmill running. *British Journal of Sports Medicine*. 1992;26:116-20.

56. Graham TE. Caffeine, coffee and ephedrine: impact on exercise performance and metabolism. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2001;26:103-19.
57. Fisher SM, McMurray RG, Berry M et al. Influence of caffeine on exercise performance in habitual caffeine users. *International Journal of Sports Medicine*. 1986;7:276-80.
58. Armstrong LE. Caffeine, body fluid-electrolyte balance, and exercise performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2002;12:189-206.
59. Roti MW, Casa DJ, Pumerantz AC et al. Thermoregulatory responses to exercise in the heat: chronic caffeine intake has no effect. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2006;77:124-9.
60. Wemple RD, Lamb DR, Bronstein AC. Caffeine ingested in a fluid replacement beverage during prolonged exercise does not cause diuresis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1994;26:S204.
61. Wemple RD, Lamb DR, McKeever KH. Caffeine vs caffeine-free sports drinks: effects on urine production at rest and during prolonged exercise. *International Journal of Sports Medicine*. 1997;18:40-6.
62. Rehrer NJ. Fluid and electrolyte balance in ultra-endurance sport. *Sports Medicine*. 2001;31:701-15.
63. Stephenson PE. Physiologic and psychotropic effects of caffeine on man. *Journal of the American Dietetic Association*. 1977;71:240-7.
64. Jacobson BH, Kulling FA. Health and ergogenic effects of caffeine. *British Journal of Sports Medicine*. 1989;23:34-40.

## ► Bibliografia

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Efedrina e suplementos nutricionais. Disponível em:

<http://www7.anvisa.gov.br/alimentos/index.htm>. Acesso em 15/05/2007.





## Nutrição Funcional em Diferentes Modalidades Esportivas



**31** Triatlo

**32** Treinamento de Força

**33** Natação

**34** Tênis e Squash

**35** Ginástica Olímpica



Vilma S. Pereira Panza e Carlos Eugênio Ferraro



## ► Introdução

O primeiro evento de triatlo ocorreu em 25 de setembro de 1974, em Mission Bay, no estado americano da Flórida, e resultou de uma disputa informal que envolvia a combinação de três modalidades esportivas que se sucediam com diferentes distâncias: 9,6 km de corrida, 8 km de ciclismo e 457 m de natação. No final da década de 1970, um de seus participantes criou a versão conhecida como *Ironman*, a qual ocorreu, em Long Island, Havaí, logo despertando a atenção da mídia. O *Ironman* consiste em um desafiador enduro que inclui 3,8 km de natação, 180 km de ciclismo e 42 km de corrida<sup>1,2</sup>. Desde a sua primeira organização, a prática do triatlo veio adquirindo notável popularidade em diversos países. Além do *Ironman*, outros tipos de triatlo foram criados, diferenciando-se sob certos aspectos, tais como a segmentação da prova e a distância em cada modalidade (Quadro 31.1).

A prática do triatlo pode significar muitas horas de exercícios diários, com níveis de esforço que variam da baixa à alta intensidade<sup>1-3</sup>. Sem dúvida, semelhante regime de treinamentos extenuantes e prolongados representa importantes implicações fisiológicas e nutricionais para o indivíduo<sup>1,2,4-6</sup>. Felizmente, considerações a esse respeito têm sido, por várias décadas, um dos principais focos de pesquisas na ciência do esporte. Conforme considerado por Kreider<sup>2</sup>, os estudos relacionados ao exercício de resistência (*endurance*) têm permitido maior compreensão tanto da fisiologia quanto dos limites da *performance* humana; e este entendimento estende-se,

especialmente, aos efeitos do exercício exaustivo e prolongado no metabolismo energético e na nutrição.

Da mesma forma que para as demais populações atléticas, as recomendações nutricionais para triatletas estão relacionadas a diversos fatores, tais como: sexo, idade, composição corporal, volume e intensidade de treinamento e outros<sup>1,2,4-6</sup>. Como em todo esporte competitivo de longa duração, as condutas dietéticas para o triatlo têm como bases fundamentais o fornecimento diário adequado de calorias e nutrientes, além de uma apropriada ingestão hídrica e energética antes, durante e após o treinamento e a competição<sup>1,2,4-6</sup>. Em razão disso, a eficácia de diferentes manipulações da dieta alimentar na maximização do desempenho e na recuperação muscular em esportes de *endurance* tem sido examinada por diversos autores<sup>1,2,4,7</sup>.

A finalidade deste capítulo é revisar conhecimentos, na literatura científica, concernentes às recomendações para consumo de macro e micronutrientes e hidratação no período de treinamento e nas diferentes fases da competição de esportes de *endurance* e *ultraendurance*, concentrando-se em aspectos fisiológicos pertinentes ao treinamento de triatlo; e fornecer informações práticas que possam auxiliar triatletas a fazer a ingestão alimentar apropriada e satisfatoriamente.

QUADRO 31.1			Distância por modalidade e tempo médio de prova em diferentes tipos de triatlo.			
			Distância			Tempo médio de prova*
	Tipo de triatlo		Natação	Ciclismo	Corrida	
Ultraendurance	Ultraman**	Dia 1	10 km	144 km	–	7 h
		Dia 2	–	256 km	–	8 h
		Dia 3	–	–	84 km	6,5 h
	Ironman		3,8 km	180 km	42 km	9 h
	Meio Ironman		1,9 km	90 km	21 km	4 h
Endurance	Distância olímpica		1,5 m	40 km	10 km	1:50
	Short-triatlo		750 m	20 km	5 km	55 s
	Fast-triatlo***		250 m	4,2 km	1,3 m	3 × 17 s

	Duatlo terrestre +	–	40 km	10 km/5 km	2 h
	Aquatlo ++	1 km	–	52,5 km/2,5 km	25 min

\* Elite masculino. \*\* Realizado em 3 dias consecutivos. \*\*\* Realizado em três baterias consecutivas. Cada bateria envolve um terço das distâncias. + A sequência das modalidades consiste em corrida/ciclismo/corrida. ++ A sequência das modalidades consiste em corrida/natação/corrida.

## ► Recomendações nutricionais para treinamento e competição de triatlo

### ■ Energia

A adequação do consumo energético é essencial para o desempenho físico, a recuperação pós-esforço e a composição corporal de atletas envolvidos em treinamentos diários exaustivos e prolongados. Nesse grupo de indivíduos, uma ingestão calórica deficiente, frequentemente, resulta em redução da *performance*, fadiga crônica e rápida perda ponderal<sup>4–6</sup>.

O dispêndio energético diário do atleta, nos treinamentos e competições, resulta da interação de diferentes variáveis como idade, sexo, composição corporal, estado de treinamento e, destacadamente, tipo, duração e intensidade do exercício<sup>1,2,4–6</sup>.

Portanto, as características quanto à duração e intensidade do esforço, assim como à segmentação do treinamento ou da prova são de fundamental importância para a determinação das estratégias nutricionais que serão utilizadas antes, durante e após o exercício<sup>1,5–6</sup>.

No treinamento de triatletas que se preparam para provas de *endurance* (eventos que duram, em média, de 1 a 3 h), as sessões de exercícios diários podem somar de 4 a 6 h de trabalho. Por outro lado, triatletas que treinam para competições de *ultraendurance* (eventos com mais de 4 h de duração), em geral, exercitam-se mais do que 6 h por dia<sup>1–3</sup>. Obviamente, esses números de horas despendidas em exercícios variam principalmente de acordo com a fase de treinamento e o nível de condicionamento do indivíduo<sup>3</sup>.

O tempo gasto em competições de triatlo varia com o tipo de prova (Quadro 31.1).

Os eventos competitivos de triatlo podem ser contínuos, como o *Short-triatlo* e o *Ironman*, ou com intervalos pequenos ou longos, como o *Fast-triatlo* e o *Ultraman*, respectivamente. Em um *Fast-triatlo*, por exemplo, há um intervalo de aproximadamente 15 min entre três baterias de provas, que duram, em média, 17 min cada. A prova do *Ultraman*, um triatlo de *ultraendurance*, é realizada em 3 dias consecutivos, incluindo a média de 5 h de trabalho por dia.

De forma abrangente, o nível de esforço em treinos e competições de triatlo pode variar da baixa à alta intensidade<sup>1–3</sup>. No treinamento de ultradistâncias, por exemplo, trabalhos em intensidade abaixo de 70% da velocidade do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx) são tipicamente frequentes<sup>2</sup>. No entanto, exercícios que envolvem intensidades mais elevadas, como os intervalados ou *interval training*, também compõem o programa de treinamento de triatletas de *endurance* e *ultraendurance*<sup>3</sup>.

O conhecimento da intensidade média a ser trabalhada é de especial importância para o planejamento das condutas nutricionais durante o exercício. Sabe-se que o esvaziamento gástrico é

significativamente diminuído em nível de esforço acima de 70% do  $\text{VO}_2$  máx<sup>1,6</sup>. Em vista disso, é importante considerar que a intensidade do exercício é sujeita à influência de variados fatores ambientais: trechos em aclive no circuito, vento intenso, fortes correntezas e calor excessivo, por exemplo, podem exigir que os triatletas trabalhem em uma intensidade de esforço ainda mais elevada<sup>1</sup>.

Na quantificação do gasto energético em treinos e competições de triatlo, diferentes métodos podem ser empregados, como as tabelas de múltiplos da taxa metabólica basal (TMB), de kcal/kg/km, de kcal/min, ou ainda, segundo o consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ )<sup>4</sup>. Applegate<sup>4</sup> sugere que o custo calórico da corrida seja estimado segundo a distância total (kcal/kg/km) ou duração da corrida (kcal/min). Entretanto, em natação e ciclismo, fatores como atrito de ondas, correnteza, temperatura da água e velocidade do vento, podem dificultar essa estimativa.

De modo geral, os dispêndios calóricos em treinos e competições de triatlo, de *endurance* e *ultraendurance*, variam entre 4.000 e 22.000 kcal/dia<sup>2,7,8</sup>. Na semana antecedente ao dia da prova, o gasto energético diário normalmente é menor, em função da redução do volume de treinamento<sup>4</sup>. Entretanto, há relatos de consumos calóricos insuficientes entre triatletas, tanto no período de treinamento regular quanto durante os eventos competitivos<sup>8</sup>. Kimber *et al.*<sup>8</sup> registraram significativos déficits na ingestão energética de triatletas homens e mulheres (próximos a 6.096 kcal e 4.630 kcal, respectivamente), durante a participação em um *Ironman*.

Diversos fatores podem contribuir para o equilíbrio energético negativo em triatletas como, por exemplo, calor, desidratação, rápida mudança de fuso horário (*jet-lag*), problemas gastrintestinais ou a própria falta de alimentos<sup>1,6-10</sup>. Um minucioso inquérito dietético, analisado sob diversos aspectos inerentes ao esporte, é sempre de grande importância para a clara identificação desses determinantes.

A limitação pela capacidade gástrica somada à escolha não apropriada de alimentos pode se constituir, por exemplo, um grande obstáculo ao preenchimento das necessidades calóricas do triatleta que apresenta elevado dispêndio energético<sup>1,6-8</sup>; o desconforto gástrico devido à movimentação do corpo geralmente faz com que o triatleta consuma menos alimentos durante os treinos de corrida<sup>1,7-9</sup>; a pouca disponibilidade de alimentos durante a prática do exercício pode igualmente representar importante fator contribuinte para o inadequado equilíbrio calórico, especialmente em indivíduos que realizam treinos extremamente longos sem o devido “apoio logístico”.

Um consumo energético insuficiente também pode ocorrer por ocasião de competições internacionais, quando o *jet-lag* resulta em diversas alterações nos ciclos fisiológicos do atleta, entre estas, a perda do apetite e mudanças no ritmo do sono<sup>9</sup>. A hidratação inadequada pode ocasionar comprometimento do consumo energético durante o esforço. O estado de hipohidratação durante o trabalho físico reduz o esvaziamento gástrico, o que tem sido associado à intensificação de náuseas induzida pelo exercício<sup>10</sup>.

## ■ Carboidratos

A literatura científica é bastante consistente quanto à importância do carboidrato para o desempenho de exercícios exaustivos e prolongados<sup>1,2,4-7,11</sup>.

O carboidrato é o combustível preferencial para trabalhos moderados a intensos (65 a 85% do  $\text{VO}_2$  máx)<sup>11</sup>. A depleção das reservas de glicogênio muscular e o declínio da concentração



sanguínea de glicose quase sempre estão associados à redução do desempenho e à fadiga durante eventos de longa duração<sup>1,4,11,12</sup>, como a maioria dos treinos e competições de triatlo. No entanto, em atividades muito intensas e relativamente curtas, como os treinamentos intervalados e a prova de *Fast-triatlo*, em que a intensidade do esforço costumam alcançar valores acima de 90% VO<sub>2</sub> máx<sup>4</sup>, a exaustão pode ocorrer mesmo que os estoques de glicogênio muscular ainda não tenham sido criticamente depletados<sup>11</sup>.

### **Recomendações de consumo diário de carboidrato**

Já está bem estabelecido que o consumo diário de uma dieta rica em carboidrato proporciona ótimos estoques iniciais das reservas de glicogênio muscular e hepático, e pode aumentar o tempo até a fadiga, em exercícios de longa duração<sup>1,4-6,11-13</sup>.

De conformidade com as recomendações de carboidratos para atletas envolvidos em treinos diários intensos e prolongados, triatletas devem ingerir em torno de 8 a 10 g de carboidrato/kg/dia ou próximo a 60 a 70% da ingestão calórica total<sup>1,4,6,13</sup>. O atendimento dos requerimentos desse nutriente é fundamental para o adequado restabelecimento da capacidade do triatleta de realizar múltiplas sessões de exercícios diariamente<sup>1</sup>.

A prática de esportes de longa duração, em especial os de *ultraendurance*, representa, em geral, consumo diário de consideráveis quantidades de alimentos ricos em carboidratos<sup>4-7</sup>. No entanto, refeições muito volumosas podem resultar em distensão abdominal, causando grande desconforto ao atleta. O fracionamento em várias pequenas refeições com alto teor de carboidrato de alto índice glicêmico pode ser uma boa alternativa para solucionar essa questão<sup>6,7</sup>. Além de evitar a indesejável sensação de plenitude gástrica, essa prática parece não interferir na adequada recuperação dos estoques de glicogênio muscular em 24 h<sup>14</sup>.

Entretanto, o esquema de sessões múltiplas de exercícios, típico do treinamento de triatlo, pode requerer maior consumo de carboidrato em curto período de tempo, para, assim, reabastecer mais rapidamente os estoques de glicogênio<sup>1,4</sup>. A inclusão de suplementos líquidos de carboidrato de alto índice glicêmico, em substituição à parte do carboidrato sólido da dieta, pode permitir o consumo satisfatório deste nutriente sem, no entanto, resultar em desconforto gástrico, principalmente durante um exercício subsequente<sup>1,6</sup>.

Outro importante aspecto a ser considerado é a quantidade de fibra dietética consumida. Sem dúvida, as fibras constituem importante componente da dieta do esportista<sup>6,13</sup>. Contudo, o consumo em excesso pode proporcionar alguns efeitos negativos para o atleta<sup>13</sup>.

Alto conteúdo em fibras na refeição pode, por exemplo, levar o atleta a se sentir rapidamente saciado, o que poderia afetar a efetiva reposição de energia e de carboidratos. Além disso, um considerável consumo de alimentos ricos em fibras pode propiciar a ocorrência de cólicas intestinais, diarreia, distensão abdominal, flatulência etc. Distúrbios gastrintestinais, possivelmente relacionados a grande consumo de fibras antes ou durante o esforço, têm sido queixas de triatletas durante as competições<sup>15</sup>.

Portanto, a oferta de alimentos fibrosos como farelo de trigo, barras energéticas ricas em fibras e outros deve ser controlada, como forma de prevenir diversos efeitos indesejáveis, principalmente durante os exercícios. Não há, atualmente, recomendações de fibras para atletas. American College of Sports Medicine *et al.*<sup>13</sup> recomendam que atletas consumam cinco ou mais porções diárias de hortaliças e frutas, a fim de prover fibras e nutrientes adequadamente.

### **Supercompensação do glicogênio muscular**

A manobra de supercompensação de glicogênio é realizada na semana ou nos dias precedentes ao dia da competição e tem como objetivo maximizar os depósitos de glicogênio muscular<sup>16</sup>. Essa estratégia pode elevar em cerca de 50% os níveis de glicogênio muscular; porém, sua recomendação é particularmente para atletas de competem por mais de 90 min, pois é quando os estoques de glicogênio muscular podem se tornar intensamente depletados<sup>1,16</sup>.

A versão original da estratégia de supercompensação, desenvolvida na década de 1960, foi modificada por Sherman *et al.*<sup>16</sup>, em 1981. Basicamente, esta última versão consiste em 5 dias de exercícios moderados (70 a 75% do VO<sub>2</sub> máx), com a duração gradualmente diminuída, acompanhados de uma dieta moderada em carboidrato (50%) durante os três primeiros dias, passando-se a seguir para uma dieta rica em carboidrato (70%) nos outros 2 dias subsequentes. No sexto dia (um dia antes da competição), nenhum exercício é realizado, porém, é mantida a dieta hiperglicídica<sup>16</sup>. Nessa versão modificada, o consumo moderado de carboidrato na fase de depleção dos estoques de glicogênio pode prevenir os efeitos adversos, tais como problemas gastrintestinais e redução do desempenho, que eram observados com a dieta original, na qual apenas cerca de 15% de carboidrato eram ingeridos durante aquele período<sup>1,6,16</sup>.

Entretanto, novas opções para se obter a supercompensação de glicogênio muscular, em atletas treinados, foram recentemente apresentadas, com a vantagem de não haver necessidade da fase de depleção acompanhada de redução no consumo de carboidrato<sup>17,18</sup>.

Fairchild *et al.*<sup>17</sup> observaram que a supercompensação dos estoques de glicogênio, em nível similar ao promovido pelas estratégias tradicionais, pode ser alcançada em apenas 24 h. Nesse estudo, atletas de *endurance* treinados executaram um exercício em bicicleta, de alta intensidade e curta duração (150 s; 130% do VO<sub>2</sub> máx), seguido de um teste de potência crítica, de 30 s. Em seguida, os indivíduos consumiram dieta rica em carboidrato de alto índice glicêmico (10,3 g/kg), durante 24 h após o esforço.

Conforme destacaram Jeukendrup *et al.*<sup>1</sup>, a manobra apresentada por Fairchild *et al.*<sup>17</sup> permite que o atleta possa cumprir seu programa de treinamento pré-competitivo normal até 1 dia antes da competição. Contudo, essa estratégia também poderá ser feita alguns dias antes da prova. Existem relatos de que a supercompensação pode ser mantida, pelo menos durante 3 dias, se o atleta não se exercitar e consumir dieta moderada em carboidrato (4 a 5 g/kg/dia)<sup>1,19</sup>.

Em uma abordagem surpreendente, Bussau *et al.*<sup>18</sup> demonstraram que atletas de *endurance* treinados que permaneceram inativos por 3 dias e com dieta rica em carboidrato de alto índice glicêmico (10 g/kg/dia) apresentaram estoques de glicogênio muscular supercompensados já no primeiro dia.

Portanto, essas novas manobras de carregamento de glicogênio muscular<sup>17-19</sup> sugerem que, se o atleta mantiver dieta rica em carboidrato ( $\geq 10$  g/dia), durante a fase mais exaustiva de seu plano de treino, possivelmente atingirá a supercompensação diariamente. Entretanto, essa é uma questão que necessita ser mais investigada. Em um estudo, MacInerney *et al.*<sup>20</sup> relatam que triatletas e ciclistas bem treinados falharam em supercompensar repetidamente.

### **Carboidrato no pré-esforço**

A oferta de carboidrato 3 a 4 h antes do exercício pode otimizar os estoques iniciais de glicogênio muscular e hepático no pré-esforço e melhorar o desempenho em um esforço prolongado subsequente<sup>1,21</sup>.

Por outro lado, alguns estudos iniciais sugeriram um impacto negativo no desempenho,

especialmente quando o carboidrato é consumido 30 a 60 min antes do exercício<sup>1,22</sup>. O consumo de carboidrato nesse intervalo resultou, durante o exercício, em hipoglicemia, mais rápido esgotamento das reservas de glicogênio muscular e redução do tempo de trabalho até a fadiga<sup>21</sup>.

Entretanto, diversos trabalhos posteriores demonstraram que essa prática não necessariamente prejudica a *performance*, mesmo quando há a variação do tipo, da quantidade ou do índice glicêmico do carboidrato, do intervalo de ingestão ou da intensidade do esforço<sup>1,21,23</sup>. Segundo Jeukendrup *et al.*<sup>1</sup>, a maioria das pesquisas verificam efeitos positivos ou nulos. Além disso, a possível hipoglicemia de rebote decorrente desse consumo em geral é transitória, de pequena magnitude e assintomática e não se manifesta em todos os indivíduos<sup>1,6</sup>.

Conforme concluíram Costill e Hargreaves<sup>12</sup>, as respostas glicêmicas durante o exercício subsequente ao consumo de carboidrato resultam do equilíbrio entre: (1) os efeitos estimulantes da insulina e da atividade contrátil na captação muscular de glicose, junto à ação inibitória da insulina na produção de glicose hepática; e (2) o incremento na produção de glicose hepática, mediado por hormônios contrarreguladores, somado ao influxo sanguíneo de glicose provinda da absorção intestinal do carboidrato ingerido.

Portanto, poucas são as evidências contrárias ao consumo de carboidrato no intervalo de 1 h antes do exercício<sup>1,6</sup>. Não obstante, ressalta-se que diferenças individuais devem sempre ser consideradas<sup>6,12</sup>.

### **Carboidrato durante o esforço**

Os efeitos metabólicos e ergogênicos do consumo de carboidrato durante exercícios de *endurance* foram investigados por um grande número de estudos<sup>24–31</sup>.

Tem-se proposto que o efeito ergogênico da ingestão regular de carboidrato ao longo de exercícios prolongados moderados a intensos esteja relacionado a diferentes processos, entre eles: contribuição para manutenção da glicemia; sustentação da taxa de oxidação de glicose nos estágios finais do esforço, quando o conteúdo de glicogênio muscular já estaria reduzido; e atraso na depleção dos estoques de glicogênio muscular e/ou hepático<sup>24,25</sup>.

Contudo, os exatos mecanismos pelos quais o aumento da disponibilidade de carboidrato durante o exercício melhora a *endurance* e a *performance* não estão ainda totalmente esclarecidos.

### **Status de carboidrato e fadiga em exercício prolongado**

Durante muitos anos, aceitou-se a hipótese de que a relação entre a depleção do glicogênio muscular e a fadiga em exercícios de longa duração envolvesse, principalmente, a incapacidade de manutenção de uma adequada taxa da ressíntese de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), resultante da redução da disponibilidade de piruvato e de intermediários do ciclo tricarboxílico (ICT)<sup>32</sup>. No entanto, estudos demonstram que as concentrações de ATP e de ICT não estão reduzidas de maneira significativa no momento da exaustão, em exercício prolongado<sup>33,34</sup>.

Baldwin *et al.*<sup>34</sup> observaram que as concentrações musculares de ATP, fosfocreatina (PCr) e vários de seus intermediários metabólicos não se alteraram significativamente em ciclistas, após exercício a 70% do  $\text{VO}_2$  máx até a exaustão, independentemente do nível inicial de glicogênio muscular (alto ou depletado). Apesar disso, o tempo de exercício até a fadiga foi melhor em indivíduos com maior conteúdo de glicogênio.

Portanto, apesar de esses últimos resultados estarem em conformidade com a já estabelecida

associação entre depleção do glicogênio e exaustão, em exercícios prolongados<sup>11,12</sup>, as relações entre o déficit de glicogênio e o equilíbrio energético celular no momento da fadiga permanecem ainda pouco compreendidas<sup>34,35</sup>. Propôs-se que mecanismos centrais e/ou periféricos “governariam” ou “controlariam” a taxa de produção de ATP nos músculos em exercício, como forma de assegurar a homeostase energética celular. Embora a fadiga possa estar associada a baixas concentrações do glicogênio muscular, sua manifestação parece ocorrer antes mesmo da completa depleção desta reserva<sup>35</sup>.

Vale ressaltar que a fadiga muscular é um processo multifatorial. Suas causas exatas e a importância de cada fator em particular são complexas e não completamente conhecidas ou compreendidas, variando desde a geração de um inadequado comando no córtex motor ao acúmulo de metabólitos nas fibras musculares<sup>35</sup>.

O consumo de carboidrato durante exercícios de *endurance* não parece alterar os níveis de ATP muscular no momento da fadiga, em comparação com a condição sem a suplementação, mas pode resultar em menores concentrações de monofosfato de inosina (IMP, *inosine monophosphate*), um marcador do desequilíbrio entre a síntese e a degradação de ATP<sup>33</sup>. Essas evidências levaram McConell *et al.*<sup>33</sup> a propor que o aumento na capacidade de *endurance* com a suplementação de carboidrato se deva, ao menos em parte, à melhora do equilíbrio energético muscular.

A diminuição na disponibilidade de carboidrato durante o exercício parece contribuir para o comprometimento da sequência de acoplamento excitação-contração muscular e, conseqüentemente, para a redução da geração de força<sup>36-39</sup>. Tem sido proposto que essa contribuição estaria associada à redução na disponibilidade de ATP para a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , a qual, em fibras musculares, parece utilizar preferencialmente ATP derivado da via glicolítica<sup>36,38</sup>. Alterações nas concentrações de  $\text{K}^+$  extra/intracelular, não compensadas pela  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase podem levar a distúrbios na excitabilidade do sarcolema e dos túbulos  $\text{T}^{36,37}$ . Existem relatos de reduções na atividade da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase e na excitabilidade da membrana como consequência de esforços exaustivos e prolongados<sup>36-39</sup>. Portanto, déficits nas concentrações de glicose sanguínea ou de glicogênio muscular poderiam resultar na amplificação dos efeitos da despolarização induzida pelo  $\text{K}^+$ , na redução da excitabilidade da membrana durante o exercício de longa duração<sup>36-38</sup>.

Em estudo de Green *et al.*<sup>36</sup>, a suplementação de solução de carboidrato (cerca de 1,23 g/kg), durante o exercício exaustivo (bicicleta a 57% do  $\text{VO}_2$  máx), melhorou a atividade da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase e aumentou o tempo de *performance* até a exaustão, comparado com o placebo. Em outro trabalho<sup>37</sup>, demonstrou-se que o consumo de solução de carboidrato durante um exercício prolongado em bicicleta (60% do  $\text{VO}_2$  máx), resultou em menores distúrbios na excitabilidade da membrana, atenuou o declínio da força muscular no momento da fadiga e melhorou o tempo de esforço até a exaustão, em comparação com o placebo. A ativação de unidades motoras não foi diferente entre os tratamentos, o que indicou, conforme destacaram os autores, que a redução na força muscular não decorreu de redução no impulso excitatório central, mas de processos periféricos.

Em conjunto, os resultados desses estudos<sup>36,37</sup> sugeriram que o efeito ergogênico da suplementação de carboidrato no retardo da fadiga envolveu principalmente a proteção da excitabilidade da membrana, e não mecanismos associados à modulação do SNC. Contudo, vale ressaltar que essas pesquisas foram realizadas em indivíduos não treinados, o que pode fazer com

que as respostas fisiológicas e metabólicas e/ou o momento de suas manifestações sejam marcadamente diferentes daqueles verificados em atletas treinados, em condições de esforço relativo semelhantes.

Por exemplo, em um estudo<sup>39</sup> com triatletas e ciclistas de *endurance* treinados, submetidos a 5 h de exercício em bicicleta (52% do  $\text{VO}_2$  máx), com consumo de solução de carboidrato (6%; 1  $\ell/\text{h}$ ), alterações significativas nas propriedades contráteis musculares foram observadas na primeira hora de esforço; entretanto, diferentemente do que foi relatado com indivíduos não treinados<sup>35,36</sup>, distúrbios na excitabilidade da membrana e na ativação central foram detectados somente após 4 h de exercício.

As associações entre a ingestão de carboidrato e a taxa de percepção do esforço (TPE) durante exercícios prolongados foram examinadas por diversos autores<sup>31,40–42</sup>. Os resultados de algumas dessas investigações<sup>40,41</sup> parecem estar em conformidade com as evidências de que a velocidade de elevação na TPE pode estar relacionada à disponibilidade dos estoques de glicogênio muscular<sup>35</sup>. Pesquisas realizadas em ambientes controlados demonstraram que o consumo de carboidrato durante o esforço atenuou a TPE, principalmente nos últimos estágios do exercício<sup>40,41</sup>. Além disso, observou-se que a redução na TPE estava associada a maior nível de oxidação de carboidrato, maiores concentrações plasmáticas de glicose e de insulina e menores concentrações plasmáticas de cortisol<sup>40</sup>.

Todavia, contrariamente, em um trabalho em campo, Utter *et al.*<sup>42</sup> verificaram que corredores que ingeriram carboidrato durante uma maratona apresentaram similar TPE nos últimos 10 km, em comparação com o grupo-placebo. No entanto, o percentual da frequência cardíaca máxima (% FCmáx) foi maior com a suplementação, o que sugeriu que o carboidrato exógeno tenha favorecido a capacidade de execução do trabalho aeróbico em intensidade mais elevada. Conforme concluíram os autores, é provável que a TPE tivesse sido menor se os atletas suplementados houvessem mantido o mesmo ritmo de corrida dos atletas-controle. Em concordância com esses resultados, Millard-Stafford *et al.*<sup>31</sup> não observaram diferenças significativas na TPE, com o consumo de solução de carboidrato ou de placebo, durante um triatlo simulado, realizado no calor. Porém, em comparação com o grupo-controle, os atletas suplementados trabalharam em maior intensidade nos últimos quilômetros da corrida.

As informações na literatura indicam, portanto, que um complexo conjunto de mecanismos responde pelos benefícios em *endurance* e *performance*, promovidos pela suplementação de carboidrato durante o esforço de longa duração. Além disso, a contribuição relativa, assim como a interação desses processos ergogênicos, no desempenho, são provavelmente dependentes de diferentes variáveis, tais como protocolo de exercício; nível de treinamento; condições ambientais; grau de hidratação; estado nutricional etc.<sup>30,34,36,37,39</sup>.

### **Suplementação de carboidrato: efeitos em *performance* e *endurance***

De modo geral, a suplementação de carboidrato durante o esforço parece beneficiar o alto desempenho e a capacidade de *endurance* em trabalhos prolongados (Quadro 31.2)<sup>23,26,28–31,33,43</sup>.

Não há consenso na literatura de que a ingestão de carboidrato durante o exercício melhore a *performance* em trabalhos intensos de curta duração (cerca de 1 h); há relatos de resultados tanto positivos<sup>1,26</sup> quanto nulos<sup>27</sup>. No entanto, demonstrou-se que o desempenho em teste de *performance* intensa, por 30 min, subsequente a 2 h de esforço de moderada intensidade foi favorecido com o consumo de carboidrato<sup>23</sup>. Adicionalmente, a suplementação de carboidrato



durante o exercício assegurou a alta *performance* em testes contrarrelógio, de 80 km (cerca de 2 h e 15 min)<sup>28</sup> ou 100 km (cerca de 2 h e 28 min)<sup>29</sup>.

QUADRO 31.2		Estudos que investigaram os efeitos do consumo de carboidrato no desempenho de atletas de <i>endurance</i> .		
Estudo	População	Protocolo de consumo	Protocolo de exercício	Efeitos no desempenho
Jeukendrup <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Ciclistas treinados (n = 19)	1) Solução de CHO (7,6%) durante o exercício: 14 mL/kg/h  2) Placebo	Ciclismo, contrarrelógio (cerca de 1 h)	1) Tempo de performance: 1 < 2  2) Média de carga de trabalho (W): 1 cerca de 2  3) Percentual da taxa máxima de trabalho (W <sub>máx</sub> ) na execução do exercício: 1 > 2
Desbrow <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Ciclistas treinados (n = 9)	1) Solução de CHO (6%) durante o exercício: 14 mL/kg/h  2) Placebo	Ciclismo, contrarrelógio (cerca de 1 h)	Tempo de <i>performance</i> e na média de produção de força (W): 1 cerca de 2
Febbraio <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Atletas de endurance treinados (n = 8)	1) Solução de CHO (25,7%) 30 min antes (2 g/kg) + solução de CHO (6,4%) durante o exercício (1 g/kg/h)  2) Solução de CHO (25,7%) 30 min antes (2 g g/kg) + placebo durante o exercício  3) Placebo antes + solução de CHO (6,4%) durante o exercício (1 g/kg/h)  4) Placebo antes + placebo durante o exercício	Ciclismo, 120 min a 63% do VO <sub>2</sub> máx + teste de performance por 30 min	Produção de trabalho (kJ) no teste de <i>performance</i> : (1) 1 cerca de 3; (2) 1 e 3 > 4; e (3) 2 cerca de 4
Van Essen e Gibala <sup>28</sup>		1) Solução de CHO (6%): 1 L/h durante o exercício  2) Solução de CHO (6%) + <i>whey protein</i> (2%): 1 L/h durante o exercício	Ciclismo, contrarrelógio, de 80 km	Tempo de exercício: 1 e 2 > 3



		3) Placebo		
Burke <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Ciclistas e triatletas treinados (n = 7)  VO <sub>2</sub> máx: 63,9 mL.O <sub>2</sub> . <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> .min	1) Dieta rica em CHO (9 g/kg/dia) + solução de CHO (7%) durante o exercício (1 g/kg/h)  2) Dieta moderada em CHO (6 g/kg/dia) + solução de CHO (7%) durante o exercício (1 g/kg/h)	Ciclismo, contrarrelógio, de 100 km, incluindo 4 <i>sprints</i> de 4 km e 5 <i>sprints</i> de 1 km	Tempo de exercício e desempenho (W) nos <i>sprints</i> : 1 cerca de 2
Widrick <i>et al.</i> <sup>43</sup>	Ciclistas treinados (n = 8)	1) ↑ [glicogênio] + CHO durante o exercício: (cerca de 58 g/h)  2) ↓ [glicogênio] + CHO durante o exercício: (cerca de 58 g/h)  3) ↑ [glicogênio] + placebo durante o exercício  4) ↓ [glicogênio] + placebo durante o exercício	Ciclismo, contrarrelógio, de 70 km	Tempo de exercício: (1) 1 cerca de 2 cerca de 3; e (2) 1, 2 e 3 > 4
McConell <i>et al.</i> <sup>33</sup>	Atletas de <i>endurance</i> bem treinados	1) Solução de CHO (8%): 250 mL imediatamente antes e a cada 15 min de exercício  2) Placebo durante o exercício	Ciclismo, até a exaustão (69% VO <sub>2</sub> máx)	Tempo de exercício: 1 > 2
Fritzsche <i>et al.</i> <sup>30</sup>	Ciclistas de <i>endurance</i> treinados (n = 8)	1) Solução de CHO (6%): 3,39L durante o exercício (109 g/h)  2) Água: 3,28 L durante o exercício  3) CHO (204 g) em 0,49L de água durante o exercício  4) Placebo: 0,37 L de água, durante o exercício	Ciclismo, 112 min a 65% VO <sub>2</sub> máx, no calor (35°C), durante o qual foram realizadas 4 séries de 3 <i>sprints</i> de 4 s	Desempenho máximo (W) nos <i>sprints</i> : (1) 1 > 2 > 3 e 4; e (2) 3 cerca de 4
Millard-Stafford <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Triatletas treinados (n = 10)	1) Solução de CHO (7%): 2 mL/kg, após a natação; a cada intervalo de 8 km, durante o ciclismo; e a cada intervalo de 3,2 km, durante a corrida  2) Placebo durante o exercício	Triatlo de distância olímpica 1,5 km/40 km/10 km) realizado no calor (30°C)	Durante a corrida:  1) Média de TPE: 1 cerca de 2  2) Média de % do VO <sub>2</sub> máx trabalhado: 1 > 2

Não obstante, a suplementação de carboidrato durante o esforço parece compensar as condições de baixos níveis iniciais de glicogênio muscular e hepático, resultantes de inadequação na preparação nutricional prévia, particularmente em relação ao consumo de carboidrato<sup>29,43</sup>.

Burke *et al.*<sup>29</sup> relataram que o consumo de dieta rica ou moderada em carboidrato não resultou em diferentes valores de tempo de *performance* ou de potência desenvolvida em *sprints*, em um contrarrelógio de 100 km de ciclismo. Segundo os autores, a oferta de carboidrato durante o esforço, realizada em ambos os tratamentos, pode ter compensado os efeitos negativos no desempenho, provavelmente por meio da manutenção da glicemia, naqueles indivíduos que iniciaram o exercício com as reservas de glicogênio diminuídas. Respostas semelhantes foram verificadas por Widrick *et al.*<sup>43</sup>, em um contrarrelógio de 70 km realizado por ciclistas que apresentavam alto ou baixo conteúdo inicial de glicogênio.

O estresse do calor durante o exercício aumenta a velocidade de utilização de glicogênio muscular, mas reduz a taxa de oxidação do carboidrato exógeno<sup>44</sup>. Apesar disso, Fritzsche *et al.*<sup>30</sup> (ver Quadro 31.2) relataram que, em comparação com a ingestão de apenas água ou apenas carboidrato, o consumo de solução de carboidrato durante um esforço prolongado no calor resultou em menor declínio na potência máxima em *sprints* executados durante o exercício. Ressalta-se que a *performance* nos *sprints* foi melhor com a solução de carboidrato, comparada com água pura.

Portanto, esses resultados sugerem que, quando a hidratação é adequada, a suplementação de carboidrato parece atenuar os efeitos negativos do estresse térmico a taxa de utilização do carboidrato exógeno durante exercício.

Além disso, vale considerar que a suplementação de carboidrato durante um evento de triatlo realizado no calor pode favorecer a *performance* principalmente durante a corrida, quando a eficiência energética pode sofrer um decréscimo<sup>45</sup>. Millard-Stafford *et al.*<sup>31</sup> verificaram que a suplementação de solução de carboidrato durante um simulado de triatlo de distância olímpica realizado no calor melhorou a *performance* de triatletas nos últimos quilômetros da corrida (ver Quadro 31.2).

Além de favorecer o desempenho, o consumo de carboidrato durante o exercício prolongado pode promover ainda diversos outros benefícios ao atleta, como por exemplo: a atenuação na elevação dos níveis plasmáticos de cortisol<sup>40</sup>; a diminuição na taxa de oxidação de proteína, o que pode em parte responder pelo efeito poupador de proteínas promovido pela adequada disponibilidade de carboidrato<sup>46</sup>; e a modulação de algumas das alterações no sistema imunológico, induzidas pelo exercício extenuante<sup>47</sup>.

### Importância da quantidade e do tipo de carboidrato

A quantidade, o tipo e a combinação de carboidratos consumidos durante o exercício podem influenciar o metabolismo glicídico muscular e o desempenho.

O fornecimento de soluções de glicose, sacarose, maltose, amilopectina ou maltodextrina parece resultar em semelhantes taxas de oxidação de carboidrato no músculo esquelético, durante o exercício. Já frutose, galactose e amilose apresentam taxas de oxidação inferiores às dos carboidratos mencionados<sup>1,48,49</sup>.

A oxidação de carboidrato exógeno no músculo esquelético aumenta conforme se eleva a taxa de ingestão deste nutriente. No entanto, a taxa máxima de oxidação muscular de carboidrato exógeno é limitada a 1 a 1,1 g/min, quando o carboidrato é fornecido na taxa de 1 a 1,5 g/min<sup>1,48</sup>. Nesse nível de ingestão de carboidrato, os fatores limitantes para oxidação muscular de carboidrato exógeno podem estar associados à absorção intestinal e à liberação hepática<sup>1</sup>.

Recomenda-se que consumo de carboidrato durante exercícios de *endurance/ultraendurance* seja na taxa de 60 a 70 g/h ou de 0,7 a 1 g/kg/h; estas estratégias podem favorecer a taxa de oxidação máxima de glicose no músculo trabalhado e o retardo da fadiga durante esforços prolongados<sup>1,13</sup>. Um aumento adicional nesses consumos não parece promover benefícios adicionais<sup>1,48</sup>.

Por outro lado, tem-se demonstrado que a oferta de solução contendo mistura de diferentes tipos de carboidratos transportáveis (p. ex., glicose e frutose) pode resultar em aumento na eficiência da oxidação muscular de carboidrato exógeno, durante o exercício prolongado, chegando-se a alcançar o limite de 1,75 g/min<sup>1,48,49</sup>; contudo, este incremento na oxidação e a melhora no desempenho parecem somente ocorrer quando a taxa de ingestão de carboidrato é elevada (p. ex., 1,8 a 2,4 g/min)<sup>1,48-51</sup>.

Murray<sup>52</sup> considerou que o consumo de 1 a 1,75 g de carboidrato/kg por hora de exercício (cerca de 65 a 110 g/h para um indivíduo de 65 kg) pode fornecer carboidrato suficiente para a maximização da oxidação muscular de carboidrato exógeno, poupar o glicogênio hepático e atenuar a TPE.

Vale lembrar que com a taxa de consumo de 1,75 g/kg/h (cerca de 1,8 g/min), a solução deverá conter mistura de carboidratos transportáveis, a fim de que a oxidação de carboidrato exógeno, assim como a *performance* possam ser mais beneficiadas, em comparação com a ingestão de soluções com carboidratos isolados<sup>1,48-50</sup>.

Contudo, as manobras, com misturas de carboidratos, que envolveram altas taxas de ingestão (p. ex., 1,8 g/min) foram empregadas durante atividades de intensidade moderada (cerca de 60 a 65% do VO<sub>2</sub> máx), em que um consumo tão elevado de carboidrato pode ser relativamente tolerado, embora existam relatos de distúrbios gastrintestinais<sup>48-51</sup>.

Assim sendo, essa estratégia talvez seja especialmente útil para eventos de *ultraendurance*, em que os trabalhos são normalmente executados em moderada intensidade (< 70% do VO<sub>2</sub> máx)<sup>2</sup>; entretanto, devem ser consideradas diferenças individuais quanto à tolerância a este consumo.

Jentjens *et al.*<sup>44</sup> sugeriram que, durante exercícios realizados no calor, a taxa de ingestão de carboidrato seja reduzida para 50 a 60 g/min, em razão da redução na taxa de oxidação muscular de carboidrato exógeno que ocorre naquela condição ambiente. Para os autores, esse efeito do calor na oxidação muscular de carboidrato exógeno está, provavelmente, em parte associado a alterações na taxa de absorção intestinal, em vista dos frequentes relatos de intenso desconforto intestinal durante exercícios sob elevada temperatura ambiente.

Não obstante, foi demonstrado que o consumo de solução com glicose e frutose, na taxa de ingestão de 1,5 g de carboidrato/min, durante 120 min de ciclismo (50% do VO<sub>2</sub> máx) no calor, resultou em maior taxa de oxidação de carboidrato exógeno (1,4 g/min), comparado com o consumo de solução de apenas glicose (0,77 g/min)<sup>53</sup>.

A forma do carboidrato consumido durante o exercício não parece afetar o metabolismo e o desempenho. Apesar do consumo em soluções conferir maior praticidade à ingestão do carboidrato, observou-se que quando a hidratação é suficiente, a oferta desse nutriente em forma

líquida, sólida ou combinada apresenta similar eficiência tanto em relação às respostas metabólicas quanto ao desempenho durante o exercício<sup>54</sup>. Contudo, alguns aspectos como teor de fibras dos alimentos e conteúdo calórico da solução devem ser criteriosamente observados a fim de que o consumo de carboidratos durante o exercício prolongado não promova transtornos gastrointestinais ou afete negativamente a reidratação<sup>15,55</sup>. Maiores detalhes dos principais fatores que podem influenciar a reposição hídrica durante o exercício serão apresentados, mais adiante, nos tópicos *Água e Eletrólitos*.

### **Carboidrato após o esforço**

Durante o período de recuperação do esforço intenso e prolongado, a manipulação de carboidratos pode exercer importante influência na capacidade do triatleta de executar um esforço subsequente, uma vez que os estoques de glicogênio necessitam ser apropriadamente restabelecidos, não raramente, em curto espaço de tempo<sup>1,3,6</sup>. A quantidade, o momento do consumo no pós-esforço e a frequência de ingestão, assim como o tipo de carboidrato ingerido podem interferir marcadamente na velocidade de reposição dessas reservas<sup>1,4,6,56-60</sup>.

### **Importância da quantidade, do momento e da frequência de ingestão de carboidrato**

Com adequada ingestão diária de carboidratos (500 a 700 g ou 8 a 10 g/kg), são necessárias cerca de 20 a 24 h para a total recuperação das reservas de glicogênio muscular após exercício extenuante<sup>1,4-6</sup>. Entretanto, um consumo glicídico de cerca de 1 a 2 g/kg imediatamente e em intervalos regulares após o esforço pode acelerar a recuperação do glicogênio muscular por um período de 4 a 6 h depois do exercício<sup>1,56-60</sup>. Essa estratégia é de especial interesse para triatletas, em especial nos dias em que há mais de uma sessão de treinamento.

A velocidade de ressíntese do glicogênio muscular é mais elevada durante as primeiras 2 h após o exercício; contudo, a manutenção da ingestão regular de carboidrato ao longo de algumas horas, no período de recuperação, é fundamental para a reposição rápida e satisfatória desse estoque<sup>1,56-58,60</sup>.

Em estudo de Casey *et al.*<sup>56</sup>, uma única oferta de 1 g de carboidrato/kg, imediatamente após um exercício até a fadiga (bicicleta ergométrica a 70% do VO<sub>2</sub> máx), foi suficiente para iniciar a ressíntese de glicogênio hepático, mas não a de glicogênio muscular durante 4 h de recuperação. Os tempos de *performance* em idêntico exercício executado 4 h após o primeiro não foram diferentes com o consumo de carboidrato ou placebo.

A taxa de ressíntese do glicogênio pode ser maximizada durante 4 a 6 h pós-esforço quando há ingestão de carboidrato imediatamente e a cada 2 h após o exercício<sup>1,57-59</sup>. Fallowfield *et al.*<sup>57</sup> relataram que a ingestão de 1 g de carboidrato/kg imediatamente e 2 h após uma corrida em esteira a 70% do VO<sub>2</sub> máx, durante 90 min ou até a fadiga proporcionou, comparada com o placebo, melhor capacidade de *endurance* em uma segunda corrida (70% do VO<sub>2</sub> máx) até a exaustão, realizada 4 h após a primeira. No entanto, alguns autores ressaltam que as mais altas taxas de síntese de glicogênio têm sido alcançadas quando o carboidrato foi administrado em intervalos mais frequentes (a cada 15 a 30 min), durante 3 a 5 h pós-esforço<sup>1,60</sup>.

O consumo excessivo de carboidrato parece não oferecer vantagem adicional na velocidade de recuperação dos estoques de glicogênio muscular. Ivy *et al.*<sup>58</sup> verificaram as ingestões de 1,5 ou 3 g de glicose/kg, imediatamente e 2 h após o exercício (2 h em bicicleta), que resultaram, após 2 e 4 h durante o período de recuperação, em níveis de glicogênio muscular significativamente mais

elevados do que o consumo de placebo, porém sem diferenças importantes entre si.

Apesar de os mecanismos envolvidos serem ainda pouco claros, diferentes estudos demonstraram que a administração combinada de carboidrato e proteína pode ser ainda mais efetiva na elevação da velocidade de ressíntese do glicogênio muscular do que a de carboidrato isoladamente<sup>59,60</sup>. Contrariamente, em outros trabalhos, não foram observadas diferenças significativas na taxa de ressíntese de glicogênio muscular quando comparados dois tipos de tratamento<sup>1,61</sup>. Contudo, a inconsistência de resultados parece estar relacionada aos protocolos da suplementação de carboidrato (frequência, quantidade e tempo de ingestão) após o exercício, empregados nos estudos<sup>1,59-61</sup>. Jeukendrup *et al.*<sup>1</sup> concluíram que não parece haver vantagem adicional na velocidade de recuperação de glicogênio muscular com a coingestão de carboidrato e proteína no pós-esforço, quando for consumida suficiente quantidade de carboidrato (p. ex., 1,2 g/kg).

Ivy *et al.*<sup>59</sup> forneceram a ciclistas treinados soluções de carboidrato e proteína (cerca de 1,1 g/kg e 0,4 g/kg, respectivamente); carboidrato (cerca de 1,5 g/kg); ou carboidrato (cerca de 1,1 g/kg), imediatamente e 2 h após um protocolo de depleção de glicogênio muscular. Depois de 4 h do esforço, a concentração de glicogênio no vasto lateral era maior com carboidrato e proteína, em comparação com as soluções de carboidrato; não houve diferenças significativas entre os suplementos de apenas carboidrato.

### Importância do tipo de carboidrato

A ingestão de soluções contendo glicose, sacarose ou polímeros de glicose no pós-esforço pode promover elevadas taxas de ressíntese de glicogênio muscular nas primeiras horas depois do esforço. Uma vez que o seu metabolismo é principalmente no fígado, o consumo de frutose não promove a rápida recuperação do glicogênio muscular, mas pode favorecer a restauração hepática após o exercício<sup>1</sup>.

Há relatos de que a ingestão de carboidratos simples resulta em maior conteúdo de glicogênio muscular durante as primeiras 4 a 6 h de recuperação pós-exercício, em comparação com o consumo de carboidrato complexo<sup>62</sup>.

Karp *et al.*<sup>62</sup> submeteram atletas bem treinados a dois testes de ciclismo até a exaustão (70% do VO<sub>2</sub> máx), separados por 4 h de recuperação. Os ciclistas consumiram leite achocolatado (LA, 70 g de carboidrato ou cerca de 1 g/kg), repositores hídricos (RH, 29,7 g de carboidrato ou cerca de 0,4 g/kg) ou repositores de carboidrato (RC, 70 g de carboidrato ou cerca de 1 g/kg), imediatamente e 2 h pós-esforço. As composições de carboidrato das bebidas eram: (1) sacarose e lactose, em LA; (2) glicose e frutose em RH; e (3) maltodextrina (principalmente), sacarose, glicose e frutose, em RC. O tempo até a exaustão e o trabalho total realizado, no segundo teste, foram maiores em LA e RH, em comparação com RC. Para os autores, o período de 4 h limitou a completa digestão da maltodextrina, em RC e, possivelmente, retardou a taxa de ressíntese de glicogênio muscular.

É interessante destacar que o consumo de apenas cerca de 30 g de carboidratos simples, com RH, foi tão efetivo quanto 70 g de carboidratos simples de LA. Esse resultado talvez possa ser, em parte, associado ao fato de RH conter apenas monossacarídeos e/ou de LA apresentar um significativo conteúdo de galactose<sup>62</sup>.

Por outro lado, existem evidências de que, comparada com sacarose ou monômeros de glicose, a ingestão de soluções de polímeros de glicose pode promover mais rápida ressíntese de glicogênio nas primeiras horas de recuperação<sup>63,64</sup>.



Bowtell *et al.*<sup>63</sup> observaram que a administração de uma solução de 18,5% de polímero de glicose imediatamente após o exercício resultou em recuperação ainda mais rápida do glicogênio muscular e corporal total durante a fase inicial de recuperação (0 a 2 h), do que o consumo de uma solução isoenergética contendo sacarose. Segundo os autores, a maior disponibilidade de unidades de glicose, com a ingestão de polímero de glicose, poderia explicar os melhores resultados com este consumo, em comparação com o de sacarose.

A oferta de carboidrato na forma líquida ou sólida é igualmente efetiva para recuperação dos estoques de glicogênio muscular no pós-esforço<sup>1</sup>. Contudo, o tipo de resposta glicêmica conferida pelo carboidrato ou refeição consumidos parece exercer importante influência na velocidade da recuperação dos estoques de glicogênio muscular<sup>1,65,66</sup>.

### Importância do índice glicêmico

O consumo de alimentos com alto índice glicêmico pode promover mais rápida taxa de síntese de glicogênio muscular, em comparação com os de baixo índice glicêmico<sup>1,65</sup>. O maior incremento na síntese de glicogênio com a ingestão de alimentos de alto índice glicêmico pode ocorrer desde as horas iniciais do período de recuperação e é mantido ao longo das primeiras 24 h pós-esforço<sup>65</sup>.

Burke *et al.*<sup>65</sup> relataram que, ao final de 24 h pós-esforço, a concentração de glicogênio muscular foi maior com a ingestão de dieta constituída exclusivamente de alimentos de alto índice glicêmico, comparada com a dieta composta de alimentos de baixo índice glicêmico. Para os autores, a má absorção dos alimentos de baixo índice glicêmico poderia ser um possível mecanismo para explicar o menor armazenamento de glicogênio muscular.

Em estudo de Stevenson *et al.*<sup>66</sup>, atletas moderadamente treinados consumiram dietas com refeições de alto índice glicêmico ou baixo índice glicêmico (8 g de carboidrato/kg/dia), durante 22 h após uma corrida de 90 min (70% do VO<sub>2</sub> máx). No dia subsequente, o tempo de *performance* em uma corrida executada até a exaustão foi melhor com a dieta de baixo índice glicêmico, comparada com a de alto índice glicêmico. Para os autores, a melhora na capacidade de *endurance* com a dieta de baixo índice glicêmico resultou da maior mobilização de ácidos graxos e oxidação de lipídios proporcionada por este consumo. Com base nessas observações, Stevenson *et al.*<sup>66</sup> sugeriram que a ressíntese máxima de glicogênio muscular não deveria ser o único objetivo das estratégias nutricionais para o pós-exercício de longa duração.

Entretanto, nesse sentido, do ponto de vista da prática do triatlo, algumas questões merecem ser consideradas: (1) os atletas avaliados no estudo mencionado<sup>66</sup> eram recreacionalmente treinados, o que leva à ponderação quanto a se o efeito da dieta de baixo índice glicêmico, no desempenho destes indivíduos, seria semelhante em atletas bem treinados<sup>23</sup>; e (2) a adequada disponibilidade de glicogênio muscular e/ou glicose sanguínea pode se tornar um fator crítico na capacidade do atleta de sustentar eventuais trabalhos de alta intensidade durante o esforço prolongado, tais como *sprints*, fugas, subidas em aclives etc., assim como treinamentos intervalados, treinos múltiplos diários e exercícios extenuantes sob estresse térmico<sup>1,2,25,30,31</sup>.

Ainda quanto à influência da resposta glicêmica da refeição na recuperação do glicogênio muscular, outro conceito que não pode ser desconsiderado por, talvez, ter papel mais relevante do que o índice glicêmico, é a carga glicêmica (CG)<sup>67</sup>. Isso significa que a quantidade do alimento/carboidrato consumido e não apenas o seu índice glicêmico pode também responder por diferenças na taxa de ressíntese de glicogênio no pós-exercício prolongado.

De qualquer modo, o consumo de dieta de baixo índice glicêmico/CG pode ser de particular



interesse para atletas que necessitam reduzir o percentual de gordura corporal. Entretanto, em relação ao triatlo, é importante ter certa cautela na adoção dessa estratégia, principalmente pelo fato de o esporte geralmente envolver mais de uma sessão de treinamento por dia.

## ■ Proteínas

As proteínas desempenham importantes funções para a qualidade do treinamento e a manutenção da saúde de atletas de *endurance* e *ultraendurance*. O reparo e o crescimento musculares e a síntese de enzimas, hormônios, neurotransmissores, bem como componentes do sistema imunológico e a relativa contribuição no metabolismo energético são claros exemplos que confirmam a relevância desse macronutriente para indivíduos envolvidos em exercícios diários intensos e prolongados<sup>5,6,68</sup>.

O conhecimento básico das principais alterações no metabolismo dos aminoácidos e suas relações com a disponibilidade de energia e carboidrato durante o exercício de longa duração é fundamental para a tomada de decisões criteriosas quanto ao planejamento dietético e a prescrição de suplementos proteicos para triatletas de *endurance* e *ultraendurance*.

### *Metabolismo de aminoácidos durante o exercício prolongado*

O exercício de *endurance/ultraendurance* promove marcantes alterações no metabolismo proteico muscular e corporal total, resultando em diminuição na síntese e elevação na degradação. Além disso, importantes mudanças são também observadas no metabolismo de aminoácidos<sup>68-70</sup>.

Os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) – leucina, isoleucina e valina –, a alanina, o glutamato, o aspartato e a asparagina podem ser significativamente oxidados no músculo esquelético<sup>68,69</sup>. No entanto, durante o exercício, os ACR, notadamente a leucina, são os principais aminoácidos a contribuírem como fonte energética; nestas condições de esforço, os ACR são liberados do fígado para os músculos ativados, aumentando, assim, a disponibilidade de substrato energético nesse local<sup>68-70</sup>.

A elevação na oxidação de ACR no músculo esquelético é secundária ao aumento na atividade da oxoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCOAD, *branched-chain oxo acid dehydrogenase*), enzima-chave para a oxidação de ACR no músculo esquelético. A taxa de oxidação da leucina é elevada várias vezes com o exercício, no entanto, sua contribuição como substrato energético corresponde a menos do que 5 % do custo total. A contribuição relativa de aminoácidos durante o exercício prolongado é de apenas 1 a 6% do dispêndio energético total. Contudo, em termos absolutos, essas parcelas podem representar um relevante aumento na oxidação de aminoácidos, quando considerados exercícios de elevada demanda energética, tais como os treinamentos de ultradistâncias<sup>68-70</sup>.

Nos músculos em exercício, além de uma relativa contribuição como substrato energético, os ACR atuam, por meio de reações de transaminações, como doadores de nitrogênio para a síntese de alanina, glutamina e aspartato. O glutamato serve como importante intermediário do metabolismo do nitrogênio, durante os processos de transaminações dos ACR<sup>68,70</sup>.

Com a progressão do exercício, observa-se um grande afluxo de alanina dos músculos exercitados para o fígado, no qual este aminoácido servirá como substrato gliconeogênico – ciclo glicose-alanina; os aminogrupos transferidos na transaminação da alanina (com formação de glutamato) serão processados no próprio fígado, por meio do ciclo da ureia<sup>68,70</sup>. Portanto, durante o exercício prolongado, a alanina e a glutamina participam como importantes canalizadores do

nitrogênio amino, provindos do catabolismo de aminoácidos, para fora do músculo exercitado<sup>68,70</sup>. A glutamina, igualmente liberada pelos músculos em exercício, pode atuar como combustível respiratório para o epitélio gastrointestinal e células do sistema imunológico<sup>70</sup>.

Em condições de baixa carga energética na fibra muscular – quando a ressíntese de ATP é ultrapassada por sua utilização –, ocorre aumento da atividade da enzima monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) desaminase, resultando em IMP e amônia<sup>71</sup>. O aspartato atua como doador de aminogruppo para a regeneração de IMP ao AMP, no ciclo purina nucleotídeo. O ciclo purina nucleotídeo é, portanto, de grande importância para a recuperação da reserva de ATP no músculo, que se torna bastante reduzida com o exercício de alta intensidade<sup>70,71</sup>.

Um aumento gradual nas concentrações de amônia (NH<sub>3</sub>) plasmática é observado ao longo do exercício prolongado moderadamente intenso (70 a 80% do VO<sub>2</sub> máx)<sup>71</sup>. A degradação de aminoácidos e o catabolismo do AMP parecem ser os principais processos responsáveis pelo aumento da produção de amônia durante esse tipo de esforço; no entanto, a contribuição relativa de cada uma destas vias de formação de amônia não está ainda bem determinada<sup>70,71</sup>.

Não obstante, condições que levam à sobrecarga no equilíbrio energético e/ou no recrutamento de fibras musculares, como depleção de carboidrato, calor e hipoxia, parecem resultar em intensa produção de amônia<sup>68,71</sup>. Em exercícios sustentados em intensidade acima de 70 a 80% do VO<sub>2</sub> máx, a magnitude do acúmulo de amônia plasmática eleva-se progressivamente e de modo exacerbado<sup>71</sup>. Nessas condições de esforço, a produção de amônia é associada à desaminação de AMP nos músculos ativos<sup>70,71</sup>. Portanto, uma elevada produção de amônia pode contribuir relevantemente para a manifestação da fadiga em triatlos de mais alta intensidade, como em uma prova de *Fast-triatlo*, por exemplo.

### **Recomendações de consumo diário de proteínas**

Da mesma forma que para os demais atletas de distâncias e ultradistâncias, as recomendações proteicas para triatletas têm variado em torno de 1,2 a 1,6 g/kg/dia, ou aproximadamente 10 a 15% da ingestão calórica total<sup>13,68</sup>. Essa maior necessidade do consumo proteico para esses grupos atléticos parece estar associada, principalmente, à utilização de proteínas como substrato energético durante o exercício de longa duração<sup>4,68</sup>. Contudo, outros fatores como recuperação tecidual, aumento da síntese de proteínas específicas (p. ex., mioglobina e enzimas), biogênese mitocondrial, angiogênese, perdas proteicas pelo suor, urina etc. podem também contribuir com esse aumento na cota diária proteica<sup>68</sup>.

Por outro lado, a magnitude das alterações no metabolismo de proteínas durante o exercício prolongado mantém estreita relação com o nível de treinamento do atleta, a intensidade e a duração do esforço e, especialmente, a disponibilidade de glicose para o músculo ativo<sup>68–70</sup>.

O treinamento de *endurance* aumenta a eficiência do metabolismo proteico principalmente por redução na degradação de proteínas induzida pelo esforço, melhora na síntese proteica durante a recuperação e diminuição na ativação da BCOAD e na oxidação de aminoácidos durante o exercício<sup>68,69</sup>. A atenuação na atividade da BCOAD, como resultado do treinamento, está associada ao aumento no conteúdo muscular da BCOAD cinase – enzima responsável pela fosforilação e subsequente inativação do complexo BCOAD<sup>72</sup>.

Contudo, conforme destacou Tarnolposky<sup>68</sup>, apesar da sua menor ativação durante o exercício, a atividade total da BCOAD aumenta com o treinamento, o que implica incremento na capacidade

absoluta da enzima para a oxidação de ACR. Portanto, para o autor, a oxidação diária de aminoácidos de atletas de *endurance* treinados poderia ser mais relevante, em comparação com indivíduos sedentários e atletas recreacionais, sob condições de estresse metabólico, tais como trabalhos de ultradistâncias ou em alta intensidade e/ou de estresse nutricional, como, por exemplo, baixo consumo energético ou de carboidrato.

Considerando a notável melhora na eficiência do metabolismo proteico promovida pelo treinamento de *endurance*, Tarnopolsky<sup>68</sup> concluiu que, de forma geral, este tipo de exercício não parecer elevar os requerimentos proteicos diários. Segundo ele, o exercício de *endurance* resulta em modesto aumento nas necessidades de proteína (20 a 25%) para a maioria dos atletas de *endurance* bem treinados, que se exercitam 4 a 6 vezes/semana, por mais de 1 h por dia.

Esse autor<sup>68</sup> propõe que, com um consumo adequado de calorias e de carboidrato, o exercício de *endurance* de baixa a moderada intensidade exerce pequeno impacto nos requerimentos proteicos e a ingestão de cerca de 1,1 g de proteína/kg/dia (cerca de 25% de aumento) é suficiente para os atletas envolvidos nesse tipo de treinamento. Os requerimentos máximos se destinariam apenas aos atletas de elite, para os quais, provavelmente, não ultrapassariam 1,6 g de proteína/kg/dia.

Ao observar que as mulheres oxidam proporcionalmente mais gorduras e menos carboidrato durante o exercício contínuo moderado, em comparação com indivíduos do sexo masculino, Tarnopolsky<sup>68</sup> sugeriu que os requerimentos para atletas mulheres são em torno de 15 a 20% menores que para atletas homens.

### **Suplementação proteica durante o exercício**

O adequado consumo de carboidrato durante o exercício exaustivo e prolongado promove menor catabolismo de aminoácidos e minimiza a elevação nos níveis plasmáticos e musculares de amônia<sup>68,69,71,73</sup>. Dessa forma, a suplementação de aminoácidos com o objetivo de atenuar a oxidação de aminoácidos endógenos durante eventos muito prolongados parece não ser justificada quando a ingestão de carboidratos durante o esforço é satisfatória<sup>69</sup>. No entanto, cabe ao profissional identificar possíveis situações atípicas durante as quais o consumo de carboidrato possa estar limitado (p. ex., intensa intolerância devido a calor e umidade elevados), a fim de que a necessidade da suplementação, para este propósito, possa ser considerada. Todavia, é sempre importante lembrar que os benefícios resultantes da ingestão de carboidrato durante o exercício não se limitam apenas à menor utilização de aminoácidos como combustível energético.

Koopman *et al.*<sup>73</sup> demonstraram que a taxa de oxidação de aminoácidos durante um exercício de *ultraendurance* (2,5 h de ciclismo, 1 h de corrida e 2,5 h de ciclismo), a 50% do VO<sub>2</sub> máx, foi similar à dos períodos pré-exercício e recuperação, em atletas bem treinados que ingeriram soluções de carboidrato (0,7 g/kg/h, a cada 30 min) ou de carboidrato e proteína hidrolisada (0,7 g/kg/h e 0,25 g/kg/h, respectivamente), ao longo de 4 h antes do esforço, durante todo o exercício e em um período de 4 h na recuperação.

Não obstante, a coingestão de carboidrato e proteína associada a exercícios prolongados pode favorecer o *turnover* proteico corporal total.

Em seu estudo, Koopman *et al.*<sup>73</sup> verificaram que o equilíbrio proteico corporal total foi levemente negativo com a ingestão de apenas carboidrato, ao passo que, com a combinação de carboidrato e proteína, ele foi positivo, devido a aumento na síntese e redução na degradação, em todos os momentos avaliados antes, durante e após o exercício.

Adicionalmente, estudos demonstram que o consumo de solução de carboidrato e proteína, durante o exercício prolongado, pode resultar em melhor desempenho de *endurance* e menor nível de danos musculares, em comparação com a solução de apenas carboidrato<sup>74-76</sup>.

De forma interessante e surpreendente, há recentes evidências de que as melhoras na *performance* com a coingestão de carboidrato e proteína podem ocorrer ainda que a concentração de carboidrato da solução seja inferior a 6%<sup>75,76</sup>.

MacCleave *et al.*<sup>75</sup> submeteram ciclistas e triatletas mulheres a um exercício em bicicleta até a exaustão – 3 h a 45 a 70% do  $\text{VO}_2$  máx, seguido de pedaladas até a exaustão, próximo ao limiar ventilatório (75,06% do  $\text{VO}_2$  máx). As atletas consumiram soluções durante o exercício (275 mL, a cada 20 min), as quais continham: (1) carboidrato (6% de dextrose), C; ou (2) carboidrato (dextrose, frutose e maltodextrina, 1% de cada) e proteína (1,2%), PCr. O tempo de exercício até a exaustão foi maior com a suplementação de PCr. Para os autores, o melhor rendimento com a combinação de ambos os macronutrientes poderia ser explicado pelos seguintes mecanismos: (1) maior estimulação na captação de glicose sanguínea, pelo fato de terem sido observados menores níveis plasmáticos de glicose, em PCr, embora os de insulina estivessem semelhantes ao de C; (2) maior eficiência do trabalho cardíaco, em razão da observação de menor ritmo cardíaco em PCr, acompanhado de mais elevado  $\text{VO}_2$  durante o esforço; (3) maior produção de energia aeróbia resultante da manutenção dos níveis de intermediários do ciclo de Krebs (não avaliado diretamente); (4) maior taxa de entrega de carboidrato, proporcionada pela mistura de carboidratos transportáveis (i. e., dextrose, frutose e maltodextrina), o que resultaria em maior taxa de oxidação muscular de carboidrato exógeno.

Vale comentar que a última justificativa proposta por esses autores<sup>75</sup> sugere que a taxa de ingestão de carboidrato de 0,41 g/min poderia ter favorecido a taxa de oxidação de carboidrato exógeno, em conformidade com os estudos comentados anteriormente<sup>48-50,53</sup>. Entretanto, essa ideia não foi confirmada em recente observação de que o consumo de solução contendo mistura de carboidratos transportáveis (glicose e frutose), em taxa de consumo moderada (0,8 g/min), resultou em semelhante desempenho em exercício em bicicleta (90 min, 65% do  $\text{VO}_2$  máx), em comparação com uma solução com apenas um tipo de carboidrato transportável (glicose)<sup>51</sup>. Ainda de acordo com esse achado, está a verificação de maior taxa de oxidação de carboidrato exógeno, com mistura de carboidratos transportáveis, quando a taxa de ingestão foi de 1,8 g/min ou 2,4 g/min, mas não quando esta foi de 1,2 g/min.<sup>48</sup>

De qualquer modo, a perspectiva de que o triatleta, com a coingestão de carboidrato e proteína possa manter uma ótima *performance* em exercícios relativamente prolongados, mesmo com baixa taxa de ingestão de carboidrato (p. ex., 3%), parece ser bem interessante, particularmente quando houver intolerância ao conteúdo calórico da bebida<sup>77,78</sup>. Contudo, estudos adicionais são necessários para a observação dos efeitos dessa estratégia, principalmente em trabalhos de *ultraendurance*, como também o seu impacto nas respostas do sistema imune ao esforço e no metabolismo proteico muscular<sup>46,47</sup>.

## ■ Lipídios

Os lipídios desempenham variadas funções no organismo humano, algumas delas de especial importância para indivíduos em treinamento de *endurance* e *ultraendurance*. Sem dúvida, a função energética é a que se apresenta com maior relevância para exercícios de longa duração.



A contribuição relativa dos lipídios no dispêndio energético durante o exercício depende de diversos fatores, tais como: intensidade e duração do esforço, grau de treinamento e composição da dieta<sup>79-81</sup>.

### **Metabolismo lipídico durante o exercício prolongado**

Os ácidos graxos oxidados no músculo esquelético durante o exercício prolongado provêm da lipólise de triglicerídios do tecido adiposo – ácidos graxos plasmáticos –, de triglicerídios intramusculares (TGIM) e de lipoproteínas plasmáticas<sup>80,81</sup>.

Sabe-se que em exercícios leves moderados realizados em intensidade entre 25 e 65% do  $\text{VO}_2$  máx, a metabolização de lipídios nos músculos ativos é preponderante em relação aos demais substratos energéticos. No entanto, à medida que a intensidade do esforço é elevada, há redução na utilização de gorduras e gradativo aumento na contribuição de carboidratos no fornecimento de energia. Com a continuidade do exercício prolongado moderado (65 a 70% do  $\text{VO}_2$  máx) por 1 h ou mais, concomitantemente à depleção dos estoques de glicogênio muscular, há aumento gradual na contribuição dos lipídios como substrato energético. Por outro lado, em exercícios intensos (75% do  $\text{VO}_2$  máx) há menor utilização de gorduras e marcante dependência da oxidação de carboidratos, a fim de suprir a grande e acelerada demanda de ATP<sup>79,80</sup>.

O treinamento de *endurance* aumenta a oxidação de lipídios (corporal total e muscular), durante o exercício moderado. No entanto, não há um consenso na literatura de que esse aumento resulte de um incremento na lipólise corporal total ou regional, o que levaria a maior mobilização de ácidos graxos plasmáticos. Vários autores asseveraram que o aumento na taxa de oxidação total induzido pelo treinamento não parece estar associado à elevação na lipólise de triglicerídios no tecido adiposo<sup>79-82</sup>.

O treinamento de distâncias melhora a habilidade do músculo esquelético em oxidar lipídios durante esforços moderados, considerando-se a intensidade absoluta do exercício<sup>79-82</sup>. Isso resulta em certa economia nas reservas de carboidrato, por retardar a depleção de glicogênio muscular<sup>79,80</sup>. Entretanto, apesar de não ser um consenso, há evidências de que pouco efeito é observado com relação à intensidade relativa do esforço<sup>78,79,82</sup>. Isso significaria, portanto, que, para exercícios moderados, quando em uma mesma intensidade relativa, a confiança na utilização de carboidrato permaneceria inalterada ainda que após um período de treinamento<sup>79-82</sup>.

Dentre as modificações adaptativas que favorecem o metabolismo lipídico muscular têm-se, por exemplo: a elevação na densidade mitocondrial; o aumento nos níveis de proteínas associadas ao transporte de ácidos graxos no plasma, assim como nos da enzima carnitina palmitoiltransferase; a angiogênese no músculo esquelético; e o aumento no conteúdo de triglicerídio intramuscular<sup>79,81</sup>.

A distribuição de macronutrientes da dieta pode influenciar a mistura de substratos que atenderão à demanda energética durante o exercício submáximo. A ingestão de uma dieta rica em carboidrato resulta em diminuição da oxidação de lipídios e maior contribuição de carboidratos para a ressíntese de ATP. Por outro lado, o consumo de uma dieta rica em gordura proporciona maior utilização deste nutriente como substrato energético e redução na oxidação de carboidratos<sup>80</sup>.

### **Recomendações do consumo diário de lipídios**

A recomendação do American College of Sports Medicine (ACSM) de ingestão de lipídios para atletas em geral é de 20 a 35% da energia total diária ingerida; consumo inferior a 20% parece

não trazer qualquer benefício à saúde e à *performance*. Em relação à proporção de energia provinda de ácidos graxos, sugeriu-se que a oferta seja de 10% de gorduras saturadas, 10% de gorduras poli-insaturadas e 10% de gorduras monoinsaturadas e que inclua ácidos graxos essenciais<sup>13</sup>.

Junto com seu notável papel como substrato energético durante exercícios prolongados, os lipídios também desempenham outras funções de grande interesse para atletas de *endurance/ultraendurance*.

Por exemplo, os lipídios são constituintes essenciais da membrana plasmática, conferindo-lhe propriedades fundamentais para a vida celular<sup>83,84</sup>.

Os ácidos graxos (AG) poli-insaturados ômega-3 presentes no sarcolema modulam vias de sinalização e comunicação intra e intercelular, além de interferir na função de proteínas associadas à membrana, melhorando, por exemplo, a sensibilidade insulínica. Além disso, os ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 são precursores de importantes substâncias relacionadas à inflamação e à recuperação muscular no pós-exercício<sup>13,14</sup>.

Simopoulos<sup>83</sup> recomenda que atletas procurem equilibrar o conteúdo de ômega-6 e ômega-3 na dieta, reduzindo o consumo de óleos ricos em ômega-6 (p. ex., óleos de soja, girassol, milho etc.) e substituindo-os por óleo de oliva e canola; sugere também que incluam 1 a 2 g de ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) e ácido docosaexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*), provindos de óleo de peixe, no consumo lipídico diário, ajustando estes ácidos graxos em uma relação de 2:1, respectivamente. O autor considera que essas medidas nutricionais poderiam auxiliar a prevenção de inflamação muscular e as articulações nesses indivíduos.

Existem evidências de que TGIM contribuem significativamente para o metabolismo energético durante as primeiras 2 h do exercício moderado de longa duração, principalmente em indivíduos treinados<sup>79–80</sup>. Além disso, os TGIM e, possivelmente, os triglicerídios de lipoproteínas parecem atuar como importantes combustíveis energéticos para o metabolismo muscular no período de recuperação após o exercício, em particular na ressíntese das reservas de glicogênio<sup>85</sup>.

No entanto, foi observado em triatletas e corredoras de *endurance* bem treinadas que as reservas de TGIM não retornaram aos níveis pré-esforço, mesmo 70 h após a realização de uma corrida de 2 h (65% do  $\text{VO}_2$  máx), quando o consumo de lipídios dietéticos foi de 10% da ingestão energética diária total<sup>85</sup>.

Tomadas em conjunto, as observações anteriores nos chamam atenção para a importância da adequada ingestão de lipídios na recuperação em pós-esforço prolongado.

## ■ Água

O equilíbrio hídrico é de crucial importância para o nível de desempenho do triatleta<sup>13,30</sup>. Diversos parâmetros fisiológicos podem ser prejudicados sob as condições de hipo-hidratação, o que pode representar, até mesmo, graves riscos à saúde<sup>1,10,13,30,31</sup>. Dessa forma, a compreensão dos principais determinantes que podem influenciar a manutenção do estado hídrico do triatleta é especialmente relevante para o planejamento de estratégias nutricionais para antes, durante e após o esforço prolongado.

### *Fatores que influenciam a hidratação adequada*

No treinamento e na competição dos diferentes tipos de triatlo, diferentes fatores podem predispor



o atleta à insuficiente reposição de água durante o esforço, como a alta taxa de sudorese aliada a um lento esvaziamento gástrico, a intensidade do esforço, a impossibilidade de fazer reposições durante o exercício, a pouca disponibilidade de líquidos, um esquema de hidratação inadequado e até mesmo o consumo de bebidas não apropriadas<sup>1,6,13,15</sup> (Figura 31.1).

### Aspectos relacionados à bebida repositora

Com o consumo de líquidos, as taxas de esvaziamento gástrico e de absorção intestinal constituem-se, então, nas principais barreiras a serem ultrapassadas, a fim de que o processo de hidratação possa ser efetivado<sup>55</sup>.

Diferentes fatores, associados à solução consumida durante o exercício, podem regular o esvaziamento gástrico, destacando-se entre estes o volume ingerido e a quantidade de calorias presente na bebida, além de concentração e osmolaridade da solução<sup>55,78</sup>.

A manutenção de um grande volume de líquido no estômago (pelo menos 600 ml) durante o exercício pode otimizar a sua taxa de esvaziamento, por proporcionar maior pressão intragástrica<sup>1,13</sup>. Para triatletas em particular, essa prática pode necessitar ser treinada, pois pode causar desconforto abdominal, principalmente durante a corrida ou em exercícios realizados em alta intensidade<sup>1,15</sup>.

Soluções que apresentam alto conteúdo calórico proporcionam maiores taxas de liberação de calorias para o intestino, porém podem reduzir a velocidade do esvaziamento gástrico, retardando, assim, a absorção de água<sup>15,55</sup>. Por outro lado, bebidas com carboidrato que apresentam a concentração entre 6 e 10% são liberadas do estômago, durante o exercício, em taxa semelhante à da água pura, permitindo a adequada reposição de líquidos<sup>1,13,55,77,78</sup>. No entanto, o ACSM<sup>13</sup> adverte que esvaziamento gástrico pode ser prejudicado com soluções de concentrações acima de 8%. Por outro lado, Maughan<sup>78</sup> considera que a concentração ótima de carboidrato a ser adicionado à bebida dependerá de circunstâncias individuais.



**Figura 31.1** Além das condições ambientais, outros importantes fatores podem influenciar a taxa de sudorese do triatleta, tais como a modalidade e a intensidade do exercício.

Murray *et al.*<sup>77</sup> verificaram que, durante 90 min de exercício de ciclismo em *steady-state* ( $151 \pm 2$  W), repetidos consumos (220 ml a cada 15 min) de uma solução a 8% de carboidrato reduziram significativamente a taxa de esvaziamento gástrico, ao passo que soluções a 4 ou 6%

não mostraram esses efeitos.

A elevada osmolaridade da solução pode também influenciar negativamente a velocidade de liberação de líquido do estômago<sup>1,15,55,78</sup>. O consumo de soluções de carboidrato com osmolalidade de até cerca de 400 mOsmol/kg de H<sub>2</sub>O (hipertônicas) parece não prejudicar a absorção intestinal e a manutenção do volume plasmático, em condições de repouso ou durante o exercício<sup>87</sup>. No entanto, há relatos de que a ingestão de soluções hipertônicas durante o exercício influenciou negativamente o esvaziamento gástrico de líquidos e esteve associada a distúrbios gastrointestinais graves, em triatletas<sup>15</sup>.

A presença do carboidrato na bebida de reposição parece otimizar a absorção intestinal de líquido independentemente do seu conteúdo de sódio. Um estudo de Gisolfi *et al.*<sup>87</sup> demonstrou que indivíduos que consumiram soluções a 6% de carboidrato, sem ou com sódio (hipotônica, isotônica ou hipertônica), apresentaram semelhantes taxas de absorção intestinal de líquido.

O tipo de carboidrato presente na bebida parece não exercer influência negativa na velocidade de esvaziamento gástrico<sup>78</sup>. Além disso, notou-se que a presença de soluções com vários tipos de substratos glicídicos transportáveis no intestino parece estimular diferentes mecanismos de absorção de soluto, resultando em uma absorção de água mais efetiva<sup>88</sup>.

### Estresse térmico

A temperatura e a umidade ambientes muito elevadas podem consistir em importante desafio à reposição hídrica e energética durante os exercícios e as competições de triatlo<sup>1,13,30,31,44</sup>.

A ocorrência de distúrbios gastrointestinais associados à desidratação (náuseas, cólicas intestinais, diarreia, vômito etc.) tem sido frequentemente observada em eventos de *endurance* e *ultraendurance*<sup>1,10,15</sup>. A hipo-hidratação pode, por exemplo, diminuir a velocidade do esvaziamento gástrico de líquidos ingeridos durante o exercício, favorecendo, assim, distúrbios gastrointestinais<sup>10,15</sup>.

Além de seu impacto negativo na função gastrointestinal, o estresse térmico está associado a aumento na utilização de glicogênio muscular e redução da eficiência da oxidação do carboidrato exógeno<sup>44</sup>.

Durante uma competição de triatlo, o impacto negativo da elevada temperatura ambiente no estado de hidratação e desempenho do triatleta talvez possa se tornar mais crítico ao longo da etapa da corrida, quando a eficiência energética parece estar reduzida<sup>1,45</sup>. Guezennec *et al.*<sup>45</sup> verificaram que a corrida executada em um triatlo de distância olímpica, induziu mais acentuada redução na massa corporal e no volume plasmático e maior custo energético, comparada com uma corrida de 10 km no mesmo ritmo, utilizada como controle.

Contudo, as influências indesejáveis do calor excessivo nas diferentes variáveis fisiológicas e na *performance* podem ser atenuadas quando a reposição das perdas hídricas e de energia é efetuada adequadamente<sup>1,6,13,30,31</sup>. Durante um simulado de triatlo olímpico realizado no calor, o consumo de solução de 7% de carboidrato (2 mL/kg; 130-174 mL), imediatamente após a natação, a cada 8 km do ciclismo e em intervalos de 3,2 km da corrida, manteve as respostas termorregulatórias e circulatórias e proporcionou maiores níveis de glicose sanguínea e de oxidação de carboidrato durante as fases de ciclismo e corrida, comparado com a ingestão de placebo. Além disso, o grupo suplementado manteve melhor desempenho em alta intensidade nos últimos estágios da corrida<sup>31</sup>.

### Pré-esforço

Segundo recomendação de ACSM *et al.*<sup>13</sup>, para hidratação pré-exercício o atleta deve ingerir lentamente 5 a 7 mL/kg de água ou bebida esportiva, pelo menos 4 h antes do início do treino. Essa manobra favorecerá o estado de hidratação, com tempo suficiente para excreção de qualquer excesso de fluido. Ressaltam as entidades que a promoção da hiper-hidratação, antes do exercício, não parece proporcionar qualquer vantagem adicional sobre a condição eu-hidratada, durante o esforço e deve, inclusive, ser desencorajada.

### Durante o esforço

Por várias décadas as recomendações para a hidratação durante o esforço foram estabelecidas com base nas evidências dos efeitos negativos causados pela hipo-hidratação durante o exercício, obtidas principalmente em estudos realizados em laboratórios, sob condições ambientes (p. ex., temperatura, umidade, ventilação etc.) controladas<sup>86</sup>.

Entretanto, vários autores alertaram para o fato de que aumento da incidência de hiponatremia diluicional, principalmente durante eventos de *ultraendurance*, estava na maioria dos casos associado a um excessivo consumo de líquido durante o esforço, mesmo em atletas que mantinham a taxa de hidratação dentro das recomendações<sup>86,89,90</sup>.

Em razão disso, reconheceu-se a necessidade de maior individualização quanto aos esquemas de hidratação destinados a atletas<sup>13,86</sup>; contudo, não há ainda um consenso na literatura quanto ao mais adequado protocolo de reposição hídrica.

Um estado de desidratação de até 2% do peso corporal, durante o exercício, parece não resultar comprometimento do desempenho<sup>13,86</sup>. Assim sendo, ACSM *et al.*<sup>13</sup> sugeriram que o consumo de líquido durante o exercício deve ser o suficiente para evitar uma hipo-hidratação maior do que 2% do peso corporal.

Em recentes posicionamentos, foi recomendado que a ingestão de líquido durante o exercício deve ser *ad libitum* (i. e., voluntária ou de acordo com a sede), porém, não mais do que 400 a 800 mL/h; além disso, este consumo deve estar em conformidade com o peso corporal, a intensidade do esforço e a temperatura ambiente<sup>13,86</sup>.

Qualquer que seja o esquema de hidratação adotado, é importante considerar que a taxa de sudorese durante o exercício depende de diversos fatores, tais como características individuais, temperatura e umidade ambiente, tipo e intensidade do esforço e outros<sup>13,78,86</sup>.

De qualquer modo, é sempre importante levar o triatleta à compreensão de que os poucos segundos despendidos em reposições regulares de água e carboidrato, durante o exercício, podem lhe proporcionar grande vantagem em termos de *endurance* e *performance*.

### Após o esforço

Conforme o posicionamento de ACSM *et al.*<sup>13</sup>, uma rápida e completa restauração hídrica após o esforço pode ser alcançada com o consumo de pelo menos 450 a 675 mL para cada 0,5 kg perdido com o exercício. Ressalta-se ainda que o consumo de bebidas e/ou alimentos ou refeições ricos em sódio pode auxiliar a reidratação pós-esforço. A presença do sódio nessa solução (aproximadamente 50 a 60 mmol Na<sup>+</sup>/L) parece ser fundamental para a redução dos mecanismos renais compensatórios devido à diluição plasmática promovida pela ingestão de água pura,

permitindo, desta forma, uma adequada hidratação celular<sup>78</sup>.

## ■ Eletrólitos

A execução de exercícios intensos e de longa duração pode resultar em aumento, redução ou manutenção dos níveis séricos de diversos eletrólitos, como sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio e zinco<sup>2,52,89,91</sup>.

As alterações nas concentrações dos eletrólitos no plasma durante o exercício prolongado podem estar relacionadas, principalmente com a redistribuição para outros tecidos, expansão no volume plasmático, hemoconcentração devido a desidratação e/ou mudanças no volume plasmático, excreção no suor e reposição excessiva de líquidos<sup>89-91</sup>.

A eliminação de eletrólitos pela sudorese aumenta com o exercício, sendo as maiores perdas representadas pelos íons sódio e cloreto<sup>13,52</sup>. Em atividades muito prolongadas, especialmente as realizadas no calor, a redução na concentração plasmática de alguns eletrólitos pode se tornar progressivamente mais importante, devido à produção excessiva de suor<sup>2,52,92</sup>.

Nos eventos de *endurance* e *ultraendurance*, especialistas asseguram que os déficits corporais dos eletrólitos que positivamente são eliminados com o suor podem ser facilmente repostos com o consumo adequado de alimentos ou bebidas esportivas apropriadas durante e/ou após o exercício<sup>2,13,91</sup>; entretanto, especial atenção tem sido dispensada à oferta de sódio em exercícios prolongados<sup>13,52</sup>.

Atualmente, não há um consenso quanto à necessidade da reposição de sódio durante exercícios de longa duração<sup>1,13,52,86,89-90</sup>.

Segundo alguns autores, de forma geral os níveis plasmáticos de sódio parecem ser bem mantidos durante eventos de longas distâncias com menos de 24 h de duração<sup>86,89,90</sup>. Por outro lado, outros pesquisadores sugerem que, para atletas que passam várias horas se exercitando e/ou apresentam elevadas taxas de excreção de sódio no suor, a ingestão de sódio de, em média, 20 a 30 mEq/ℓ de solução pode ser importante para a prevenção de hiponatremia (concentração de Na<sup>+</sup> plasmático < 135 mmol/ℓ)<sup>13,52,78</sup>.

Não obstante, há fortes evidências de que a maioria dos casos de hiponatremia induzida pelo exercício resulta de consumo excessivo de líquidos, independentemente da reposição de sódio durante o esforço<sup>86,89,90</sup>.

Casos de hiponatremia e encefalopatia hiponatrêmica associadas ao exercício têm sido observados em atletas de *endurance* e *ultraendurance*, incluindo triatletas que participaram de competições de *Ironman*<sup>89</sup>. Os principais sintomas associados a essas condições são náuseas, mal-estar, fadiga, desorientação, alteração dos reflexos, letargia, coma e morte<sup>89,90</sup>.

Apesar de os mecanismos determinantes do desenvolvimento da hiponatremia induzida pelo exercício não estarem ainda totalmente esclarecidos, há fortes evidências de que a condição denominada síndrome da secreção não apropriada do hormônio antidiurético esteja parcialmente envolvida<sup>89,90</sup>.

## ■ Micronutrientes

O exercício imediato e/ou o treinamento físico extenuante e prolongado podem levar a diversas alterações do metabolismo, da distribuição e da excreção de vitaminas e minerais, particularmente aquelas relacionadas ao metabolismo energético, à defesa antioxidante e ao sistema imune. Além

disso, perdas adicionais de micronutrientes devido à sudorese excessiva e/ou a sangramento gastrointestinal durante o esforço, podem ser igualmente observadas em atletas envolvidos em esportes de longa duração<sup>2,13,92,93</sup>. Por outro lado, o treinamento de *endurance/ultraendurance* pode promover adaptações que acarretam melhora da utilização e manutenção do estado de micronutrientes<sup>91,92</sup>.

Estudos sugerem que atletas em treinamento exaustivo e prolongado apresentam necessidades de tipos específicos de micronutrientes, como por exemplo, as vitaminas do complexo B, vitaminas C e E, zinco, ferro, selênio e outros, acima da *Recommended Dietary Allowance* (RDA)<sup>13,91,92</sup>. Embora a magnitude desse aumento ainda não esteja claramente determinada, as evidências da necessidade da suplementação de micronutrientes em atletas bem nutridos são ainda pouco consistentes<sup>13</sup>.

No entanto, para alguns triatletas que executam exercícios extremamente prolongados – como alguns tipos de treinos para o *Ultraman*, os quais podem durar mais de 8 h<sup>1</sup> –, a adequação da oferta de micronutrientes requer um planejamento nutricional mais cuidadoso, em razão da restrita variedade e/ou quantidade de alimentos *in natura* que podem ser consumidos ao longo do exercício. Nesse sentido, o consumo de suplementos (barras energéticas, bebidas repositoras etc.) que contenham vitaminas e minerais pode prestar valiosa contribuição.

Além disso, a baixa ingestão energética diária, a preferência pela ingestão de alimentos ricos em carboidratos refinados e de boa digestibilidade, a adoção de dietas vegetarianas e a escolha inadequada de suplementos podem levar o triatleta a consumos com baixa densidade de micronutrientes específicos essenciais para a *performance* e a saúde, como por exemplo, vitaminas E e C, vitaminas do complexo B, zinco, cromo, magnésio e ferro<sup>4,6,13,91,92</sup>. Somado a esses, outros fatores podem interferir negativamente na adequada oferta de micronutrientes, como viagens frequentes, *jet-lag*, calor excessivo, o uso indevido de suplementos nutricionais e outros<sup>6,9,10,15</sup>. Atenção especial também deve ser dada à ingestão de cálcio e vitamina D, principalmente por triatletas amenorreicas que se exercitam por longas horas<sup>13,91</sup>.

Portanto, quando os riscos de ingestão insuficiente durante o exercício são inevitáveis e persistentes, particularmente em razão de limitações impostas pelas condições do próprio evento – treinos muito longos, intensidade do esforço, calor etc. –, a prescrição da suplementação vitamínico-mineral para o triatleta pode ser uma medida prudente<sup>4,6,91,92</sup>. Evidentemente, essa decisão deve estar baseada em criteriosa avaliação dos tipos e quantidade de alimentos e suplementos que, efetivamente, poderão ser ofertados ao atleta durante o exercício.

Por outro lado, apesar de a manipulação de suplementos de vitaminas e minerais poder, em casos específicos, auxiliar a adequação nutricional, não há sustentação científica das hipóteses de que a suplementação crônica de micronutrientes possa aumentar a *performance* de atletas sem deficiências nutricionais<sup>6,13,91,92</sup>.

## ► Manobras nutricionais para antes, durante e após treino ou competição de triatlo

O maior consumo de alimentos e suplementos ricos em carboidrato associado a uma apropriada hidratação consiste, sem dúvida alguma, na mais elementar conduta dietética para atletas envolvidos em atividades de *endurance* e *ultraendurance*<sup>1,4–7,13</sup>. Para triatletas, entretanto, o atendimento às recomendações relativas à oferta de carboidrato e água pode requerer, em muitos



casos, manobras nutricionais adaptadas às variadas condições e limitações impostas pelo próprio esporte<sup>1,6,7</sup>.

## ■ Antes do exercício

As refeições antes do exercício têm como principais objetivos otimizar os estoques de glicogênio muscular e hepático pré-esforço e garantir o estado de eu-hidratação até o momento do início do exercício<sup>1,4-7</sup>. Para tanto, como regra geral, essas refeições deverão apresentar as seguintes características: constituição predominante de carboidratos, baixo conteúdo de fibras, fácil esvaziamento gástrico/absorção intestinal e aporte hídrico adequado<sup>4-6</sup>.

Em verdade, a preparação nutricional para o treino ou a competição já deverá ser iniciada no dia (ou dias) anterior ao exercício. Conforme já comentado, a manobra de supercompensação de glicogênio muscular talvez possa beneficiar triatletas que competem por mais de 90 min. Entretanto, essa estratégia necessita ser previamente treinada, uma vez que alguns indivíduos podem experimentar sensação de excesso de peso devido à grande quantidade de glicogênio e água estocada nos músculos que sofreram a supercompensação<sup>6,16</sup>.

As refeições no dia precedente ao esforço prolongado deverão ser sempre ricas em carboidratos. Especial atenção deverá ser dada ao jantar e, se possível, também à ceia, pois o fígado necessitará estar bem abastecido para o jejum noturno; estas refeições são essenciais para aqueles triatletas que acordam bem cedo para treinar ou para competir<sup>6</sup>. É recomendado o consumo de 3 a 4 g de carboidrato/kg acompanhado de líquidos, principalmente água<sup>6</sup>.

Para compor o cardápio do jantar rico em carboidrato podem ser oferecidas, por exemplo, massas ao sugo ou tubérculos em forma de purê ou nhoque, acompanhadas de legumes que apresentem um bom conteúdo glicídico – como beterraba, abóbora e cenoura – e suco de frutas ricas em nutrientes e fitoquímicos antioxidantes. Mingau de aveia, maçã (com casca) ralada, passas e canela, panquecas com geleia de goiaba ou flocos de milho com leite e frutas vermelhas podem ser boas opções para a ceia.

Aproximadamente 1 a 4 g de carboidrato/kg deverão ser oferecidos em um período de 1 a 4 h antes do treino ou competição<sup>16,85,70</sup>; no entanto, a quantidade de carboidrato a ser ofertada dentro deste período irá depender do intervalo entre a refeição e o início do esforço<sup>16</sup>. Esses princípios devem ser bem observados no planejamento dos esquemas nutricionais de triatletas, especialmente em relação ao consumo de alimentos entre as sessões de treinamento.

O intervalo de 3 a 4 h antes do exercício permite o consumo de uma refeição razoavelmente volumosa; esta, porém, deverá apresentar moderado conteúdo proteico e baixo teor de gordura<sup>1,6</sup>. Sugere-se que 4,4 g de carboidrato/kg (200 a 300 g) e de 680 a 1.000 ml de líquidos sejam oferecidos nessa refeição<sup>1,6</sup>. Os exemplos de alimentos citados para as refeições da noite anterior podem ser utilizados, de acordo com a ocasião, para compor a refeição feita no intervalo de 3 a 4 h antes.

A refeição oferecida 2 h antes do esforço necessitará conter pouca quantidade de proteínas, lipídios e fibras. Recomenda-se que o consumo de carboidrato nesse intervalo seja restringido a 2 g/kg e que a oferta de 680 ml de líquidos seja mantida<sup>6</sup>. Na seleção de alimentos para essa refeição, cereais, pães, geleia de frutas, iogurte desnatado, frutas ricas em micronutrientes e fitoquímicos antioxidantes, frutas oleaginosas, suplementos de carboidratos serão sempre bem-vindos.



Uma pequena refeição no intervalo de 1 h antes do início do exercício pode representar carboidrato adicional para complementar os estoques de glicogênio feitos 3 a 4 h antes<sup>6</sup>, embora, em diversos casos, esta seja a primeira alimentação pré-treino de triatletas que têm de acordar muito cedo para treinar.

A refeição feita 1 h antes do exercício deverá ser sempre constituída de alimentos bem tolerados pelo triatleta, especialmente se o treino começar em alta intensidade. É recomendado o consumo de 1 g/kg e, pelo menos, 340 ml de líquidos; no entanto, a oferta de proteínas, lipídios e fibras deve ser mínima<sup>6</sup>. Bebidas esportivas, barras energéticas e gel de carboidrato são bastante adequados para este momento. O consumo de bebidas ricas em fitoquímicos antioxidantes, como suco de frutas vermelhas, pode proporcionar elevada capacidade antioxidante plasmática durante, no mínimo, as primeiras 2 h de esforço<sup>93</sup>.

Contudo, a ocorrência de problemas digestórios devidos à movimentação do corpo, geralmente, faz com que muitos triatletas evitem ingerir algum alimento em horários próximos ao início do treino. No desjejum ou em pequenos lanches antecedentes à atividade física, a oferta de algum cereal com propriedades viscosas, como a tapioca e o sagu, talvez possa ser de grande auxílio para aqueles triatletas que costumam apresentar refluxos gastresofágicos no início do treino, por ingestão prévia de alimentos, principalmente na forma líquida.

A estratégia de ingestão de carboidrato imediatamente antes do exercício serve como um extra para a glicemia<sup>6</sup>. Poderá ser de especial utilidade para o triatleta no momento em que irá iniciar a competição, uma vez que passará toda a etapa da natação sem a possibilidade de efetuar qualquer reposição nutricional. A oferta deverá ser apenas de carboidrato (0,8 g/kg), acompanhado de 300 a 500 ml de líquido<sup>6</sup>. O consumo de um sachê de gel de carboidrato juntamente com um pouco de bebida esportiva, minutos antes da largada, certamente será prático, rápido e eficiente.

## ■ Durante o exercício

As reposições nutricionais durante o exercício podem constituir, em certas ocasiões, verdadeiro desafio para o triatleta (Figura 31.2).



**Figura 31.2** Após a transição do ciclismo para a corrida, as reposições energética e hidreletrolítica devem continuar regularmente, apesar do desconforto com a movimentação do corpo.

Durante a natação no mar, além de não consumir soluções hidratantes, o indivíduo perde água

através da pele e pela respiração<sup>1</sup>. Caso o triatleta, em especial o de longas distâncias, não tenha se preparado adequadamente, mantendo-se hidratado antes do início do exercício, talvez a compensação do déficit hídrico nas etapas subsequentes se torne mais difícil, principalmente se o calor for intenso.

Pode haver um grande consumo de água salgada quando o atleta nada em mar revolto. Infelizmente, no entanto, além dessa ingestão ser muito desagradável, a presença de um líquido hipertônico no estômago pode reduzir o tempo de seu esvaziamento, resultando em efeitos indesejáveis<sup>15</sup>.

No *Ironman* realizado, em 2003, na cidade de Florianópolis, em Santa Catarina, durante o qual o mar estava muito agitado, vários triatletas relataram ter experimentado grande desconforto abdominal no início da etapa do ciclismo, em decorrência de uma considerável ingestão de água salgada durante a natação, fato que muito dificultou as primeiras reposições nutricionais (observações da autora, não publicadas). Nessas condições, o consumo fracionado de alguns goles de água pura, logo após a saída do mar, talvez pudesse auxiliar o esvaziamento do estômago por diluição do conteúdo gástrico hipertônico e/ou por aumento da pressão intragástrica<sup>1,13,15</sup>.

Demonstrou-se que as taxas de esvaziamento gástrico de soluções isotônicas durante os exercícios de corrida e de ciclismo são bastante semelhantes<sup>94</sup>. Entretanto, é durante a etapa de ciclismo que os triatletas geralmente relatam menor desconforto com a ingestão de alimentos tanto na forma líquida quanto na semissólida ou sólida<sup>1,5-7</sup>.

Durante a corrida, muitos triatletas limitam sua ingestão, devido, principalmente, ao grande mal-estar gastrointestinal resultante da movimentação do corpo para cima e para baixo<sup>5,7,15</sup>. Em vista disso, grande atenção deve ser dada ao treinamento de possíveis estratégias de reposição hídrica e energética para essa modalidade especificamente; maior fracionamento do consumo poderia ser uma boa opção. Contudo, é importante observar se as quantidades ofertadas de carboidrato e água por hora de exercício estariam atendendo às recomendações<sup>13</sup>.

Para as provas de curta ou média duração, como o *Short-triatlo* e o triatlo de distância olímpica, a utilização de suplementos de carboidrato nas formas líquida e gel, em geral, é satisfatoriamente confortável, prática e eficiente. Barras energéticas, frutas e biscoitos também podem ser levados em dias de treinos, especialmente os mais longos. Em uma competição de *Fast-triatlo*, no entanto, pela alta intensidade e curta duração do esforço, essas reposições são realizadas principalmente durante o intervalo entre cada bateria de prova. Ainda assim, é de grande valia treinar o triatleta a fazer diversos pequenos consumos de bebidas esportivas durante os treinos intensos similares à competição, a fim de que possa se tornar apto a efetivar a hidratação sem, no entanto, prejudicar o ritmo do esforço.

Para triatlos de *ultraendurance*, entretanto, pode ser necessário um longo e criterioso planejamento nutricional. Uma prudente conduta seria testar, durante os treinos, principalmente nos de corrida, a tolerância a uma boa diversidade de alimentos e suplementos ricos em carboidratos – em especial quanto ao sabor e à forma. Limitar o consumo durante os eventos de ultradistâncias a poucas opções de alimentos e suplementos pode não ser muito confiável; além de uma ingestão provavelmente insatisfatória de micronutrientes, não muito raro o triatleta se sente enjoado ou enfiado de um tipo de suplemento ou alimento em particular, após várias horas de seu consumo durante o exercício.

Uma grande dificuldade à adequada nutrição de muitos triatletas durante o exercício, sendo esta de caráter mais “logístico” do que fisiológico, é a própria disponibilidade do alimento e/ou

suplemento a ser ingerido, particularmente durante os longos e solitários treinos de ultradistâncias. Portanto, é de grande importância que o profissional estude com o triatleta as opções disponíveis do que pode ser levado ou adquirido ao longo do percurso; junto a isto, é fundamental que se tenha ideia de sua disponibilidade financeira para a aquisição de suplementos nutricionais. De nada ajudará a prescrição se esta for economicamente inviável para o atleta.

Durante os treinos, alguns atletas fazem o reabastecimento de bebidas esportivas e alimentos em postos de gasolina, bares, supermercados etc.; por outro lado, outros enchem suas garrafas apenas com água. Uma opção caseira barata e eficiente seria levar de casa alguns sachês (feitos com saquinhos para picolé caseiro) contendo, cada um deles, uma colher de café nivelada de sal de cozinha (cerca de 1 g), oito colheres de sopa médias de maltodextrina (cerca de 40 g), uma colher de sopa média de açúcar mascavo (cerca de 20 g) e uma quantidade a gosto de chá-verde ou mate em pó solúvel. Cada sachê adicionado a 1 ℓ de água conferiria à bebida aproximadamente 6% de carboidrato e 20 mEq de sódio/ℓ, além excelentes propriedades antioxidantes<sup>13,93</sup>.

É importante ressaltar que o esquema de hidratação do triatleta deverá sempre ser individualizado e adequado às condições ambientes, a fim de se evitarem os riscos de hipo ou hiper-hidratação<sup>78,89</sup>.

Durante os treinos prolongados, além dos suplementos de carboidratos comerciais, certamente também serão bem-vindos, desde que previamente testados, diversos tipos de alimentos caseiros, como sanduíches de frango bem desfiado, queijo magro ou geleia de frutas; pastéis de forno; biscoitos; frutas *in natura* ou secas; frutas oleaginosas; biscoitos salgados tipo Stiksy® da Elma Chips® (contêm pedrinhas de sal); bolos simples e outros. A oferta de alimentos ricos em proteínas deve ser bem fracionada a fim de que esta não interfira negativamente no esvaziamento gástrico<sup>15</sup>. Vale lembrar que o consumo de carboidrato e proteína durante exercícios muito prolongados pode favorecer o equilíbrio proteico corporal total<sup>73</sup>.

Entretanto, é muito importante orientar o atleta que alimentos facilmente perecíveis como sanduíches, pastéis de forno etc. devem ser levados adequadamente acondicionados (em papel manteiga, por exemplo) e os primeiros a serem consumidos, pois calor e umidade podem favorecer o rápido crescimento microbiano. Levar o alimento congelado permitirá que este possa permanecer apropriado para consumo por maior tempo.

Durante as competições, o triatleta deverá estar instruído a, sempre que possível, aceitar as bebidas esportivas oferecidas nos pontos de reabastecimento. De qualquer forma, é sempre prudente que leve consigo para a prova algum suporte nutricional já previamente testado. Há casos de triatletas que apresentaram distúrbios gastrintestinais que foram associados à ingestão de suplementos por eles desconhecidos, oferecidos durante a prova (observações da autora, não publicadas).

## ■ Após o exercício

Os principais objetivos no pós-treino exaustivo e prolongado são, invariavelmente, a hidratação e a reposição das reservas de glicogênio (Figura 31.3). Para o triatleta, isso é especialmente importante quando outras sessões de exercícios serão ainda realizadas no mesmo dia. Nesses casos, as estratégias de consumo de cerca de 1,2 g de carboidrato/kg/h, ou a cada 30 min, ao longo de 3 a 6 h pós-esforço, podem ser mais apropriadas para a mais rápida recuperação dos estoques de glicogênio<sup>1,57-60</sup>.

Conforme visto anteriormente, a ingestão de carboidrato na forma sólida pode ser tão eficiente quanto os líquidos para maximização da ressíntese de glicogênio muscular<sup>1</sup>. Entretanto, após o exercício extenuante, o triatleta normalmente se sente cansado e, quase sempre, com o apetite reduzido. Portanto, a principal recomendação para o pós-esforço imediato tem sido a ingestão de carboidrato na forma líquida, devido, principalmente, à facilidade de consumo, à rápida absorção, ao menor risco de distúrbios digestórios e ao incremento à reposição hídrica<sup>6</sup>. O consumo de leite pode ser tão efetivo quanto bebidas à base de carboidrato para recuperação do glicogênio muscular pós-exercício extenuante<sup>62</sup>.



**Figura 31.3** Com o término do esforço extenuante, a reidratação e a reposição das reservas de glicogênio são essenciais para a rápida recuperação do triatleta.

Após o esforço, a presença do sódio na solução repositora não deverá ser negligenciada, principalmente se a sudorese durante tiver sido intensa<sup>78</sup>. A hidratação apropriada é fundamental quando se tem em vista a total recuperação do atleta para a próxima sessão de treinamento<sup>13</sup>.

Na seleção de alimentos para uma rápida e ótima reposição dos estoques de glicogênio muscular no pós-esforço (como também para um eficiente fornecimento de carboidratos durante o exercício), os fatores que podem modular a carga glicêmica da refeição devem também ser atentamente observados<sup>1,65,67</sup>.

Nesse sentido, é importante lembrar que, para triatletas, a necessidade de uma rápida reposição dos estoques de glicogênio, entre as sessões de treinos, em um mesmo dia, pode requerer preferencialmente a oferta de refeições de alta carga glicêmica<sup>1,5</sup>.

O índice glicêmico/carga glicêmica dos alimentos pode ser modificado por diferentes fatores físicos e químicos, tais como processamento, teores de lipídios, proteínas e fibras dietéticas e, destacadamente, porção do alimento ingerido e presença de amido resistente<sup>67</sup>.

Demonstrou-se, por exemplo, que a baixa biodisponibilidade do amido resistente pode influenciar negativamente a reposição dos estoques de glicogênio muscular no período de 24 h de recuperação de um exercício extenuante<sup>95</sup>.

Portanto, atenção deve ser dirigida à escolha de alimentos que comporão as refeições de

triatletas, a fim de que a rápida recuperação da capacidade de sustentação de exercícios intensos e/ou de longa duração, da forma como normalmente é requerida por este grupo, possa ser satisfatoriamente alcançada nos intervalos entre as sessões de treinamento.

## ► Considerações finais

A prática do triatlo consiste em múltiplo desafio: não somente exige regimes de treinamento exaustivos e/ou prolongados, envolvendo três modalidades diferentes, como também requer do triatleta ótima habilidade para o preenchimento das demandas nutricionais, na maioria das vezes em curtos períodos de tempo.

Para o satisfatório atendimento das demandas energéticas e nutricionais diárias do triatleta, é necessária a elaboração de um cuidadoso planejamento nutricional que inclua manipulações dietéticas, para antes, durante e após o esforço, adaptadas ao seu esquema de treinamento ou à competição e, principalmente, às suas próprias características individuais. Nesse sentido, fundamentalmente, devem ser observados diversos aspectos, como o tipo, o volume e a intensidade do exercício; os horários dos treinos; os intervalos entre as sessões de treinamento; a tolerância a determinadas práticas alimentares durante o esforço; e os possíveis locais para reabastecimento durante os exercícios prolongados.

Qualquer que seja a estratégia escolhida para antes, durante e após o esforço, é sempre importante lembrar que em eventos de triatlo é essencial que o fornecimento de carboidrato e a hidratação sejam rigorosamente adequados, embora a oferta dos demais nutrientes e de constituintes fitoquímicos não deva ser negligenciada, principalmente em exercícios de *ultraendurance*.

## ► Agradecimentos

A Deus, por mais esta oportunidade; ao meu esposo José Panza e meu filho Giovanni pela paciência e amor; à Dra. Valéria Paschoal e à Dra. Andréia Naves, com muito carinho, por acreditarem em minha capacidade profissional; ao professor Carlos Eugênio pela colaboração na elaboração do capítulo; aos triatletas e amigos Sandra Soldan, Armando Barcellos e Alexandre Ribeiro pelas valiosas informações; e aos inesquecíveis treinadores, Prof. Norberto Monteiro e Prof. Lauter Guedes, por terem sido as minhas primeiras “luzes” na Ciência dos esportes de *endurance*.

## ► Referências bibliográficas

1. Jeukendrup AE, Jetjens RL, Moseley L. Nutritional considerations in triathlon. *Sports Med.* 2005;35(2):163-81.
2. Kreider RB. Physiological considerations of ultraendurance performance. *Int J Sport Nutr.* 1991;1(1):3-27.
3. Domingues Filho LA. Triathlon: treinamento e marketing. São Paulo: Fontoura; 2001 (p. 173).
4. Applegate EA. Nutritional considerations for ultraendurance performance. *Int J Sport Nutr.* 1991;1(2):118-26.
5. Applegate EA. Nutritional concerns of the ultraendurance triathlete *Med Sci Sports Exerc.* 1989;21(5):205-8.
6. Ryan M. Complete guide to sports nutrition. Colorado: Velopress; 1999 (p. 326).

7. Burke LM, Gollan RA, Read RS. Dietary intakes and food use of groups of elite Australian male athletes. *Int J Sport Nutr.* 1991;1(4):378-94.
8. Kimber NE, Ross JJ, Mason SL et al. Energy balance during an ironman triathlon in male and female triathletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002;12(1):47-62.
9. Loat CE, Rhodes EC. Jet-lag and human performance. *Sports Med.* 1989;8(4):226-38.
10. Van Nieuwenhoven MA, Vriens BE, Brummer RJ et al. Effect of dehydration on gastrointestinal function at rest and during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83(6):578-84.
11. Sherman WM, Wimer GS. Insufficient dietary carbohydrate during training: does it impair performance? *Int J Sport Nutr.* 1991;1(1):28-44.
12. Costill DL, Hargreaves M. Carbohydrate nutrition and fatigue. *Sports Med.* 1992;13(2):86-92.
13. American College of Sports Medicine, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):709-31.
14. Burke LM, Collier BE, Davis PG et al. Muscle glycogen storage after prolonged exercise: effect of the frequency of carbohydrate feedings. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(1):115-9.
15. Rehrer NJ, Van Kemenade M, Meester W et al. Gastrointestinal complaints in relation to dietary intake in triathletes. *Int J Sport Nutr.* 1992;2(1):48-59.
16. Sherman WM, Costill DL, Fink WJ et al. Effect of exercise-diet manipulation on muscle glycogen and its subsequent utilization during performance. *Int J Sports Med.* 1981;2(2):114-8.
17. Fairchild TJ, Fletcher S, Steele P et al. Rapid carbohydrate loading after a short bout of near maximal-intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(6):980-6.
18. Bussau VA, Fairchild TJ, Rao A et al. Carbohydrate loading in human muscle: an improved 1 day protocol. *Eur J Appl Physiol.* 2002;87(3):290-5.
19. Goforth Jr. WH, Arnall DA, Bennett BL et al. Persistence of supercompensated muscle glycogen in trained subjects after carbohydrate loading. *J Appl Physiol.* 1997;82(1):342-7.
20. McInerney P, Lesserd SJ, Burke LN et al. Failure to repeatedly supercompensate muscle glycogen stores in highly trained men. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(3):404-11.
21. Hargreaves MA, Hawley JA, Jeukendrup A. Pre-exercise carbohydrate and fat ingestion: effects on metabolism and performance. *J Sports Sci.* 2004;22(1):31-8.
22. Foster C, Costill DL, Fink WJ. Effects of preexercise feedings on endurance performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1979;11(1):1-5.
23. Febbraio MA, Chiu A, Angus DJ et al. Effects of carbohydrate ingestion before and during exercise on glucose kinetics and performance. *J Appl Physiol.* 2000;89(6):2220-6.
24. Wallis GA et al. Dose-response effects of ingested carbohydrate on exercise metabolism in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):131-8.
25. Coggan R, Swanson SC. Nutritional manipulations before and during endurance exercise: effects on performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(9):331-5.
26. Jeukendrup A, Brouns F, Wagenmakers AJM et al. Carbohydrate-electrolyte feedings improve 1 h time trial cycling performance. *Int J Sports Med.* 1997;18(2):125-9.
27. Desbrow B, Anderson S, Barrett J et al. Carbohydrate-electrolyte feedings and 1 h time trial cycling performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004;14(5):541-9.
28. Van Essen M, Gibala MJ. Failure of protein to improve time trial performance when added to a sports drink. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(8):1476-83.
29. Burke LM, Hawley JA, Schabort EJ et al. Carbohydrate loading failed to improve 100-km cycling performance in a placebo-controlled trial. *J Appl Physiol.* 2000;88(4):1284-90.



30. Fritzsche RG, Switzer TW, Hodgkinson BJ et al. Water and carbohydrate ingestion during prolonged exercise increase maximal neuromuscular power. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):730-7.
31. Millard-Stafford M, Sparling PB, Roskopf LB et al. Carbohydrate-electrolyte replacement during a simulated triathlon in the heat. *Med Sci Sports Exerc*. 1990;22(5):621-8.
32. Sahlin K, Katz A, Broberg S. Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise. *Am J Physiol*. 1990;259(5):834-41.
33. McConell G, Snow RJ, Poietto J et al. Muscle metabolism during prolonged exercise in humans: influence of carbohydrate availability. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1083-6.
34. Baldwin J, Snow RJ, Gibala MJ et al. Glycogen availability does not affect the TCA cycle or TAN pools during prolonged, fatiguing exercise. *J Appl Physiol*. 2003;94(6):2181-7.
35. Noakes TD, Clair ST, Gibson A. Logical limitations to the “catastrophe” models of fatigue during exercise in humans. *Br J Sports Med*. 2004;38(5):648-9.
36. Green HJ, Duhamel TA, Foley KP et al. Glucose supplements increase human muscle *in vitro* Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity during prolonged exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):354-62.
37. Stewart RD, Duhamel TA, Foley KP et al. Protection of muscle membrane excitability during prolonged cycle exercise with glucose supplementation. *J Appl Physiol*. 2007;103(1):331-9.
38. Dutka TL, Lamb GD. Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> pumps in the transverse tubular system of skeletal muscle fibers preferentially use ATP from glycolysis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(3):967-77.
39. Leppers R, Maffiulette NA, Rochette L *et al* Neuromuscular fatigue during a long-duration cycling exercise. *J Appl Physiol*. 2002;92(4):1487-93.
40. Utter AC, Kang J, Nieman DC et al. Carbohydrate supplementation and perceived exertion during prolonged running. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(6):1036-41.
41. Backhouse SH, Bishop NC, Biddle SJ et al. Effect of carbohydrate and prolonged exercise on affect and perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(10):1768-73.
42. Utter AC, Bishop NC, Biddle SJ et al. Effect of carbohydrate ingestion on ratings of perceived exertion during a marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(11):1779-84.
43. Widrick JJ, Costil DL, Fink WJ et al. Carbohydrate feedings and exercise performance: effect of initial muscle glycogen concentration. *J Appl Physiol*. 1993;74(6):2998-3005.
44. Jentjens RL, Wagenmakers AJ, Jeukendrup AE. Heat stress increases muscle glycogen use but reduces the oxidation of ingested carbohydrates during exercise. *J Appl Physiol*. 2002;92(4):1562-72.
45. Guezennec CY, Vallier JM, Bigard AX et al. Increase in energy cost of running at the end of a triathlon. *Eur J Appl Physiol*. 1996;73(5):440-5.
46. Van Hamont D, Harvey CR, Massacotte D et al. Reduction in muscle glycogen and protein utilization with glucose feeding during exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2005;15(4):350-65.
47. Nieman DC, Mark DJ, Dru H et al. Muscle cytokine mRNA changes after 2.5 h of cycling: influence of carbohydrate. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(8):1283-90.
48. Jentjens RL, Moseley L, Waring RH et al. Oxidation of combined ingestion of glucose and fructose during exercise. *J Appl Physiol*. 2004;96(4):1277-84.
49. Jentjens RL, Jeukendrup AE. High rates of exogenous carbohydrate oxidation from a mixture of glucose and fructose ingested during prolonged cycling exercise. *Br J Nutr*. 2005;93(4):485-92.
50. Currell K, Jeukendrup AE. Superior endurance performance with ingestion of multiple transportable carbohydrates. *Med Sci Sports Exerc*, vol. 40, n. 2, p. 275-281, 2008.
51. Hudson CJ, Wallis JA, Jeukendrup AE. Exogenous CHO oxidation with glucose plus fructose intake during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(2):357-63.
52. Murray B. The role of salt and glucose replacement drinks in the marathon. *Sports Med*. 2007;37(4-5):358-

53. Jentjens RL. Exogenous carbohydrate oxidation rates are elevated after combined ingestion of glucose and fructose during exercise in the heat. *J Appl Physiol*. 2006;100(3):807-16.
54. Lugo M, Aherman WM, Wimer GS et al. Metabolic responses when different forms of carbohydrate energy are consumed during cycling. *Int J Sport Nutr*. 1993;3(4):398-407.
55. Murray R. The effects of consuming carbohydrate-electrolyte beverages on gastric emptying and fluid absorption during and following exercise. *Sports Med*. 1987;4(5):322-51.
56. Casey A, Mann R, Banister K et al. Effect of carbohydrate ingestion on glycogen resynthesis in human liver and skeletal muscle, measured by  $^{13}\text{C}$  MRS. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(1):65-75.
57. Fallowfield JL, William C, Singh R. The influence of ingesting a carbohydrate-electrolyte beverage during 4 hours of recovery on subsequent endurance capacity. *Int J Sport Nutr*. 1995;5(1):285-99.
58. Ivy JL, Lee MC, Brozinick JT et al. Muscle glycogen storage after different amounts of carbohydrate ingestion. *J Appl Physiol*. 1988;65(5):2018-23.
59. Ivy JL, Goforth HW, Damon BM et al. Early postexercise muscle glycogen recovery is enhanced with a carbohydrate-protein supplement. *J Appl Physiol*. 2002;93(4):1337-44.
60. Van Loon LJ, Saris WHM, Kruijshoop M et al. Maximizing postexercise muscle glycogen synthesis: carbohydrate supplementation and the application of amino acid or protein hydrolysate mixtures. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1):106-11.
61. Jentjens RL, Van Loon LJC, Mann CH et al. Addition of protein and amino acids to carbohydrates does not enhance postexercise muscle glycogen synthesis. *J Appl Physiol*. 2001;91(2):839-46.
62. Karp JR, Johnston JD, Tecklenburg S et al. Chocolate milk as a post-exercise recovery aid. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2006;16(1):78-91.
63. Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML et al. Effect of different carbohydrate drinks on whole body carbohydrate storage after exhaustive exercise. *J Appl Physiol*. 2000;88(5):1529-36.
64. Piehl Aulin K, Soderlund K, Hultman E. Muscle glycogen resynthesis rate in humans after supplementation of drinks containing carbohydrates with low and high molecular masses. *Eur J Appl Physiol*. 2000;81(6):346-51.
65. Burke LM, Collier GR, Davis PG et al. Muscle glycogen storage after prolonged exercise: effect of the frequency of carbohydrate feedings. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(1):115-9.
66. Stevenson E, Williams C, McComb G et al. Improved recovery from prolonged exercise following the consumption of low glycemic index carbohydrate meals. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2005;15(4):333-49.
67. Silva FM, Steemburgo T, Azevedo MJ et al. Papel do índice glicêmico e da carga glicêmica na prevenção e no controle metabólico de pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(5):560-71.
68. Tarnopolsky MA. Protein requirements for endurance athletes. *Nutrition*. 2004;20(7-8):662-8.
69. Gibala MJ. Protein metabolism and endurance exercise. *Sports Med*. 2007;37(4-5):337-40.
70. Hood DA, Terjung RL. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. *Sports Med*. 1990;9(1):23-35.
71. Terjung RL. Ammonia metabolism in muscle. In: Maughan RJ, Shirreffs SM. *Biochemistry of exercise IX*. Champaign: Human Kinetics; 1996. Cap. 39, p. 485-96.
72. Howarth KJ, Burgomaster KA, Phillips SM et al. Exercise training increases branched-chain oxoacid dehydrogenase kinase content in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(3):1335-41.
73. Koopman R, Pannemans DLE, Jeukendrup AE et al. Combined ingestion of protein and carbohydrate improves protein balance during ultra-endurance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(4):712-20.
74. Saunders MJ, Luden ND, Herrick JE. Consumption of an oral carbohydrate-protein gel improves cycling

- endurance and prevents postexercise muscle damage. *J Strength Cond Res.* 2007;21(3):678-84.
75. McCleave EL, Ferguson-Stegall L, Ding Z et al. A low carbohydrate-protein supplement improves endurance performance in female athletes. *J Strength Cond Res.* 2011;25(4):879-88.
  76. Ferguson-Stegall L, McCleave EL, Ding Z et al. The effect of a low carbohydrate beverage with added protein on cycling endurance performance in trained athletes. *J Strength Cond Res.* 2010;24(10):2577-86.
  77. Murray R, Bartoli W, Stofan J et al. A comparison of the gastric emptying characteristics of selected sports drinks. *Int J Sport Nutr.* 1999;9(3):263-74.
  78. Maughan RJ. The sports drink as a functional food: formulations for successful performance. *Proc Nut Soc.* 1998;57(1):15-23.
  79. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):558-63.
  80. Achten J, Jeukendrup AE. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition.* 2004;20(7-8):716-27.
  81. Smekal G. Effect of endurance training on muscle fat metabolism during prolonged exercise: agreements and disagreements. *Nutrition.* 2003;19(10):891-900.
  82. Friedlander AL, Jacobs KA, Fattor JA et al. Contributions of working muscle to whole body lipid metabolism are altered by exercise intensity and training. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(1):107-16.
  83. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and athletics. *Curr Sports Med Rep.* 2007;6(4):230-6.
  84. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ.* 2008;178(2):77-80.
  85. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Hunter GR. Influence of endurance running and recovery diet on intramyocellular lipid content in women: a <sup>1</sup>H NMR study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(1):95-106.
  86. Hew-Butler T, Verbalis JG, Noakes TD. Updated fluid recommendation: position statement from the International Marathon Medical Directors Association (IMMDA). *Clin J Sport Med.* 2006;16(4):283-92.
  87. Gisolfi CV, Lambert GP, Summers RW. Intestinal fluid absorption during exercise: role of sport drink osmolality and [Na<sup>+</sup>]. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):907-15.
  88. Jeukendrup AE, Moseley L. Multiple transportable carbohydrates enhance gastric emptying and fluid delivery. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20(1):112-21.
  89. Noakes TD, Starwood K, Speed D et al. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(51):18550-5.
  90. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC et al. Consensus statement of the 1st International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sport Med.* 2005;15(4):208-13.
  91. Haymes EM. Minerais traço e exercícios. In: Hickison JF, Wolinsky I. *Nutrição no exercício e no esporte.* 2. ed. São Paulo: Roca; 1996. Cap. 11, p. 241-63.
  92. Keith RE. Vitaminas e atividade física. In: Hickison JF, Wolinsky I. *Nutrição no exercício e no esporte.* 2. ed. São Paulo: Roca; 1996. Cap. 8, p. 171-97.
  93. Morillas-Ruiz J et al. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clin Nutr.* 2006;25(3):444-53.
  94. Rehrer NJ, Garcia JAV, López FJ et al. Gastric emptying with repeated drinking during running and bicycling. *Int J Sports Med.* 1990;11(3):238-43.
  95. Jozsi AC, Trappe TA, Starcing RD et al. The influence of starch structure on glycogen resynthesis and subsequent cycling performance. *Int J Sports Med.* 1996;17(5):373-8.



# Treinamento de Força

Vilma S. Pereira Panza



## ► Introdução

Nas últimas décadas, a prática da musculação para a obtenção de um corpo mais forte e mais vistoso tem constituído o principal objetivo de um grande número de frequentadores de academias de ginástica. Por outro lado, além do aprimoramento da estética, alguns indivíduos treinam musculação também para fins competitivos, o que recebe, então, a denominação particular de fisiculturismo ou *bodybuilding* (do inglês *body*, corpo, e *building*, construção).

Todavia, qualquer que seja a designação ou o objetivo, a elevação da capacidade do músculo de gerar tensão (força) e o aumento significativo do seu tamanho constituem umas das mais evidentes respostas a um programa de treinamento específico, classicamente denominado treinamento de força<sup>1</sup>.

O treinamento de força promove marcantes alterações fisiológicas, metabólicas e estruturais no músculo esquelético. O músculo submetido ao treinamento com sobrecarga sofre, tipicamente, adaptações que levam ao ganho de força e ao aumento da sua secção transversal, devido principalmente ao aumento na síntese de seus elementos estruturais contráteis. No entanto, outros ajustes fisiológicos, agudos ou crônicos, decorrem do treinamento de força, tais como elevação das reservas de combustíveis energéticos musculares e alterações nas respostas de determinados hormônios<sup>1-3</sup>.

As respostas adaptativas ao treinamento de força podem variar segundo diversos fatores, como

o tipo e a frequência de treinamento, a modalidade de resistência, o sistema de treinamento adotado (combinações de séries, repetições e cargas, velocidade, período de recuperação entre as séries), o nível de treinamento, o sexo e o estado nutricional<sup>1-5</sup>. Contudo, a natureza dos estímulos e mecanismos sinalizadores, que resultariam nessas respostas, não estão ainda totalmente esclarecidos<sup>6</sup>.

Estudos sugerem que, nos processos adaptativos de reparação e remodelamento de fibras musculares esqueléticas em resposta ao exercício de força, estímulos anabólicos sinalizados, por exemplo, pela própria ação mecânica da contração (mecanotransdução), por danos ultraestruturais e/ou por hormônios resultam em alterações na taxa de transcrição gênica e maior síntese proteica<sup>2-7</sup>.

Entretanto, apesar da importância dos processos de sinalização estimulados pelo exercício de força, o evento crítico para a formação de novas unidades contráteis e o efetivo aumento no volume muscular parece consistir na síntese proteica *per se*, a qual, por sua vez, é dependente da disponibilidade de substratos construtores, energéticos e reguladores<sup>1,2,4-6</sup>. Além disso, sinalizações para a síntese proteica muscular esquelética mediadas por nutrientes, independentemente da regulação contrátil, vêm sendo reveladas em vários estudos<sup>6,8</sup>.

Nesses sentidos, torna-se, portanto, evidente, a estreita dependência da magnitude da resposta hipertrófica muscular em relação à ingestão nutricional.

Este capítulo abordará considerações metabólicas e nutricionais do treinamento de força, enfatizando os requerimentos de macro e micronutrientes; aspectos moleculares da sinalização para a síntese proteica muscular, relacionados ao treinamento de força e à ingestão nutricional, e manipulações nutricionais para otimização do equilíbrio proteico muscular (EPM).

## ► Considerações metabólicas e recomendações nutricionais para o treinamento de força

### ■ Proteína

Em vista da indiscutível importância dos aminoácidos para o anabolismo muscular, a ingestão proteica diária necessária para maximizar a resposta hipertrófica ao treinamento de força tem sido abordada em um grande número de estudos<sup>9-13</sup>.

Existe um consenso de que, em virtude de sua natureza anabólica, o treinamento de força pode requerer um consumo de proteína diário acima das recomendações de 0,8 g/kg/dia para indivíduos sedentários – *Recommended Dietary Allowance* (RDA)<sup>9-14</sup>; entretanto, a exata magnitude deste aumento permanece ainda como alvo de extenso debate<sup>11-13</sup>.

Os resultados contraditórios entre as pesquisas que avaliaram os requerimentos proteicos para o treinamento de força têm sido atribuídos a diversos fatores, tais como ausência de controle rigoroso e de um desenho totalmente aleatório; o estado de treinamento e as diferenças no equilíbrio energético dos participantes; a intensidade do treinamento envolvido no estudo; e as limitações dos métodos empregados para a avaliação dos requerimentos<sup>11-13</sup>.

O aproveitamento da proteína ingerida diariamente, para o crescimento muscular em si, pode ser significativamente influenciado por diversos fatores, entre estes o estado de treinamento, a oferta energética e o tipo e o padrão de ingestão da proteína<sup>10-13</sup>.

Um aumento mais expressivo no volume muscular ocorre principalmente em torno de 8 a 24



semanas de exercícios de força<sup>1</sup>, apesar de que mudanças na área da secção transversal da fibra já podem ser verificadas após 3 semanas de treinamento<sup>15</sup>.

Não obstante, significativas alterações no metabolismo proteico muscular já acontecem após a realização de um único protocolo de exercício de força, embora esta resposta seja temporal e de manifestação diferenciada segundo o nível de treinamento<sup>16-20</sup>.

Estudos demonstraram que indivíduos não treinados, em início de um programa de treinamento de força, apresentam significativa elevação tanto da taxa de síntese quanto da de degradação proteica muscular, em resposta ao exercício, resultando na melhora do EPM (a diferença entre síntese e degradação)<sup>4</sup> durante o período de recuperação<sup>16-19</sup>. Há relatos de que, nesses indivíduos, a taxa de síntese proteica se eleva significativamente (112%) em 4 h após o esforço, atinge um pico máximo ( $\geq 172\%$ ) em 16 h ou mais, e retorna aos níveis basais 48 a 72 h após o exercício<sup>18,19</sup>.

Por outro lado, o treinamento de força reduz a resposta catabólica<sup>10,16,17</sup> e altera a magnitude e o tempo de duração ou decurso (*time course*) da resposta de síntese proteica muscular ao exercício<sup>16-18,20,21</sup>.

Estudos transversais de Chesley *et al.*<sup>20</sup> e MacDougall *et al.*<sup>21</sup> inicialmente sugeriram que, em indivíduos treinados, a síntese proteica muscular atingiria o pico máximo (101%) em 24 h e voltaria aos valores iniciais 36 h depois do esforço. Entretanto, segundo recente estudo longitudinal<sup>18</sup>, com 8 semanas de treinamento de força, o pico máximo de síntese proteica parece ocorrer 4 h pós-exercício (162%), declinando progressivamente a partir desse momento e já se encontrando em níveis pré-esforço após 16 h de recuperação.

Em conjunto, os trabalhos mencionados<sup>16,18,20,21</sup> claramente evidenciaram que a progressão do treinamento de força aumenta a sensibilidade da síntese proteica muscular ao exercício agudo, mas diminui a duração do estímulo durante o período de recuperação<sup>18</sup>.

Vale lembrar, no entanto, que indivíduos com ainda tão poucas semanas de treinamento (oito semanas) certamente não terão as suas respostas de síntese proteica e ganho muscular limitadas às aquelas observadas após este período<sup>18</sup>. As necessárias mudanças nas variáveis do exercício (carga, tipo, velocidade de execução, intervalo de descanso etc.)<sup>1</sup>, depois de certo tempo de treinamento, talvez levarão a um novo nível de estresse fisiológico/metabólico capaz de otimizar novamente as sinalizações para o anabolismo muscular<sup>18</sup>. É bem provável, entretanto, que quanto mais adaptado ao treinamento de força estiver o músculo, menor será a magnitude dessas respostas<sup>3,16,18</sup>.

Apesar de atenuar o incremento no *turnover* (renovação) proteico muscular, no período de recuperação<sup>16,17</sup>, o treinamento de força eleva o *turnover* muscular de repouso (i. e., basal)<sup>17</sup>. Por outro lado, o treinamento reduz o *turnover* proteico corporal total, independentemente do estado nutricional (jejum ou alimentado), e melhora o equilíbrio nitrogenado para uma dada ingestão de proteína, o que reflete melhora na eficiência de utilização do nitrogênio dietético<sup>22</sup>. Adicionalmente, acredita-se que o exercício de força estimule a maior reutilização intracelular de aminoácidos provenientes da proteólise<sup>13</sup>. Conforme observou Phillips<sup>13</sup>, o exercício de força é anabólico *per se*, consistindo em estímulo para a conservação da proteína corporal e não para o aumento na sua perda.

Desse modo, parece que o acréscimo nos requerimentos proteicos de indivíduos em treinamento de força, em comparação com sedentários, está associado principalmente à hipertrofia muscular nas fases iniciais do treinamento, período em que o aumento na massa muscular é mais

significativo<sup>1,11,14</sup>. Por outro lado, em indivíduos altamente treinados, nos quais a massa muscular é elevada, porém estável, e a utilização proteica é mais eficiente, a quantidade de proteína para a manutenção muscular possivelmente seja menor<sup>11</sup>. Qualquer aumento nas necessidades proteicas desses indivíduos provavelmente se deva a incremento na taxa basal do *turnover* proteico muscular<sup>11,14</sup>.

Contudo, haveria um mínimo de proteína diária requerida para que a massa muscular desenvolvida com o treinamento força fosse apenas mantida (fase estável de treinamento)?

Em uma pesquisa inicial, com indivíduos altamente treinados (atletas de força), Tarnopolsky *et al.*<sup>10</sup> consideraram que o valor de 1,2 g/kg representava a ingestão mínima diária para este grupo, a fim de que o equilíbrio nitrogenado zero (nível seguro de ingestão) fosse alcançado.

Posteriormente, apoiando-se em análise retrospectiva de dados da literatura, Phillips<sup>11</sup> igualmente concluiu que para indivíduos em fase estável de treinamento de força, o equilíbrio nitrogenado zero pode ser alcançado com a ingestão de quase 49% acima da RDA (1,19 g/kg/dia). Porém, levando em conta um intervalo de confiança de 95%, o autor considerou que 1,3 g/kg/dia (cerca de 66% da RDA) representaria um “nível seguro” de ingestão para essa população de esportistas. Entretanto, segundo ele, essa estimativa dos requerimentos proteicos era ainda liberal, pois se apoiava em uma abordagem metodológica (equilíbrio nitrogenado) sujeita a falhas.

É interessante destacar que, em seu estudo, Tarnopolsky *et al.*<sup>10</sup> advertiu que o nível seguro de ingestão proteica – aquele suficiente para que o equilíbrio zero seja alcançado, isto é, 1,2 g/kg/dia – somente deve ser recomendado para indivíduos que estiverem consumindo dieta rica em calorias e carboidrato e para aqueles que estão em treinamento de intensidade estável (manutenção). Ressaltaram, ainda, que a eficiência na utilização proteica pode diminuir com a presença de alguns fatores, como baixa ingestão energética, reduzida relação carboidratos:lipídios dietéticos e intensidade de treinamento muito elevada. Além disso, condições fisiológicas especiais (p. ex., gravidez, lactação e adolescência) podem requerer maiores taxas de ingestão proteica.

Por outro lado, Tipton e Wolfe<sup>12</sup> argumentaram que se o indivíduo “(...) está tentando aumentar a sua massa muscular, então o objetivo não seria o equilíbrio nitrogenado (equilíbrio zero), mas o equilíbrio nitrogenado positivo”. Isso poderia, portanto, representar uma necessidade proteica acima de 1,2 g/kg/dia, durante a fase hipertrófica do treinamento.

Buscando avaliar os requerimentos proteicos de indivíduos ainda iniciantes em treinamento de força (quatro semanas), Lemon *et al.*<sup>9</sup> observaram que a ingestão de proteína necessária para se alcançar o equilíbrio nitrogenado zero foi de 1,4 a 1,5 g/kg/dia. A fim de minimizar as chances de deficiência em 95% nessa população, os autores sugeriram consumo diário de 1,6 a 1,7 g/kg/dia ( $\pm 2$  desvios padrões). Esse último acréscimo poderia, portanto, favorecer um equilíbrio nitrogenado positivo nas semanas iniciais de treinamento de força<sup>12</sup>.

Moore *et al.*<sup>22</sup> recentemente demonstraram que a ingestão proteica de 1,4 g/kg/dia manteve o equilíbrio nitrogenado positivo em indivíduos que realizaram 12 semanas de treinamento de força, o que parece estar em conformidade com as evidências de que o estímulo anabólico é atenuado com o treinamento<sup>16-18</sup>.

De forma geral, a literatura sugere que as recomendações de proteína para o treinamento de força variam em torno de 1,2 a 2 g/kg/dia<sup>9-14,23</sup>. De acordo com o que foi discutido anteriormente, pode-se concluir que os maiores valores desse consumo parecem ser destinados, principalmente, a indivíduos não treinados, durante as primeiras semanas de exercício de força (p. ex., 4 a 8

semanas)<sup>9,11,18</sup> e a cada mudança em programas de treinamento de força<sup>18</sup>, quando provavelmente se dará um novo patamar de estresse fisiológico/metabólico. Com a progressão do treino (p. ex.,  $\geq 12$  semanas)<sup>22</sup>, ou em indivíduos altamente treinados<sup>10</sup>, as necessidades proteicas parecem diminuir, em razão das adaptações musculares ao esforço que resultam na atenuação das sinalizações para as respostas anabólicas<sup>3,11,16-18</sup>.

Haveria, no entanto, alguma vantagem para o ganho hipertrófico com um consumo proteico além do recomendado?

Tipton e Wolfe<sup>12</sup> reconheceram que nem todas as evidências disponíveis apoiam a ideia de que o consumo de maiores quantidades de proteína leva a maior massa muscular. Vários estudos têm sugerido que a ingestão além de 2 g/kg/dia não parece proporcionar benefícios extras ao aumento muscular<sup>9,11,13,14,23-26</sup>.

Em indivíduos em início de treinamento (quatro semanas), um consumo proteico de 2,62 g/kg/dia não causou aumento adicional na massa muscular (área da secção transversal da fibra, densidade, excreção de creatinina e conteúdo de nitrogênio) ou na força, comparado com a ingestão de 1,35 g/kg/dia<sup>9</sup>. De forma semelhante, a resposta hipertrófica e o aumento na força muscular de atletas de força/potência treinados não apresentaram diferenças significativas, após a ingestão de proteína em conformidade (1,6 a 1,8 g/kg/dia) ou acima ( $> 2$  g/kg/dia) das recomendações<sup>24</sup>.

Contrariamente, alguns autores têm sugerido que um consumo proteico superior a 2 g/kg/dia pode favorecer o ganho muscular<sup>12,27,28</sup>. Entretanto, as limitações metodológicas em alguns desses estudos (p. ex., falta de um desenho totalmente aleatório e/ou um controle rigoroso; diferenças interindividuais; inadequação ao consumo energético e/ou de carboidrato)<sup>13,27</sup> ressaltam a importância de mais pesquisas para a confirmação da efetividade de um elevado consumo proteico ( $> 2$  g/kg/dia) na resposta muscular ao treinamento.

Em um estudo com indivíduos treinados, Burke *et al.*<sup>27</sup> relataram que o grupo que consumira 3,3 g de proteína/kg/dia (2,1 g/kg por meio da dieta + 1,2 g/kg por suplementação de *whey protein*) apresentou maior aumento na massa corporal magra, quando comparado com o grupo que tinha a ingestão proteica dietética de 1,2 g/kg/dia e que fora suplementado com maltodextrina (1,2 g/kg/dia). Apesar disso, o estudo não deixou claro se consumos proteicos diários situados entre 1,2 e 2 g/kg/dia<sup>9-14,23</sup> não resultariam também em semelhantes respostas hipertróficas, comparadas com a ingestão de 3,3 g/kg/dia, não corroborando, portanto, a necessidade de consumo proteico tão elevado. Vale lembrar que 1,2 g proteína/kg/dia representa o nível seguro de ingestão para indivíduos treinados alcançarem um equilíbrio nitrogenado igual a zero<sup>10,11</sup>.

Em seu trabalho, Kerksick *et al.*<sup>26</sup> submeteram indivíduos treinados a dez semanas de treinamento de força, concomitantemente a uma suplementação, dentro de 2 h após o exercício, com: *whey protein* (40 g) e caseína (8 g) (grupo WC); *whey protein* (40 g), glutamina (5 g) e aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) (3 g) (grupo WBG); ou carboidrato (grupo P). Os grupos W e WBG tiveram um consumo proteico diário total de 2,1 a 2,5 g/kg. O grupo-placebo consumiu 1,4 a 1,7 g de proteína/kg/dia. Ao final do estudo, todos os grupos mostraram aumento significativo na força em 1 RM. O grupo WC mostrou significativo aumento na massa magra e na massa livre de gordura, enquanto os grupos WBG e P não mostraram alterações expressivas nestes parâmetros. É interessante notar que, nesse estudo, o ganho muscular parece ter sido associado à combinação dos tipos de proteína e não à quantidade diária total de proteína consumida *per se*.

Conforme concluíram Tipton e Wolfe<sup>12</sup>, a modulação do EPM no pós-esforço e da hipertrofia

muscular por meio da ingestão nutricional é muito mais complexa do que a simples quantificação da ingestão proteica diária. Os autores destacam que, nesse sentido, vários outros fatores devem ser considerados: o tipo e a quantidade de aminoácidos, as propriedades digestórias da proteína, o momento da ingestão de nutrientes em relação ao exercício, a oferta de outros nutrientes, além da proteína e o consumo energético.

## ■ Influência do consumo energético na resposta hipertrófica

Na maximização do ganho muscular, o consumo energético pode ser tão ou até mais importante do que a ingestão de nitrogênio, uma vez que o equilíbrio nitrogenado melhora concomitantemente ao aumento da ingestão de energia<sup>10–13,31–33</sup>.

Conforme considerado por Lambert *et al.*<sup>31</sup>, uma vez que a síntese proteica é um processo dependente de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), o acréscimo proteico muscular poderia ser favorecido em períodos de equilíbrio energético positivo e atenuado quando este equilíbrio estivesse negativo.

O equilíbrio energético positivo pode proporcionar a elevação dos níveis sanguíneos de hormônios anabólicos<sup>34</sup>. Além disso, o efeito favorável do consumo calórico na retenção de nitrogênio pode ser melhorado com a prática de atividade física<sup>18</sup>.

Uma vez atendidas as necessidades proteicas, a oferta energética diária parece exercer maior efeito na composição corporal<sup>31,35</sup>. Rozenek *et al.*<sup>35</sup> relataram que a ingestão de 2.010 kcal (carboidrato ou carboidrato e proteína) adicionais à dieta, em combinação com treinamento de resistência, resultou em aumentos significativamente maiores na massa corporal e na massa isenta de gordura, quando comparados com exercício sem a suplementação.

Todavia, a prática da “superalimentação” (*overfeeding*), adotada por muitos fisiculturistas, em períodos não competitivos, pode promover efeitos indesejáveis na composição corporal do atleta, em vista do aumento da adiposidade, pelo excesso de calorias ingeridas<sup>29</sup>.

Por outro lado, uma vez em equilíbrio energético negativo, a síntese proteica muscular esquelética pode ficar comprometida<sup>11,36</sup>. Contudo, tem-se demonstrado que, mesmo quando a dieta é restrita em calorias, se a oferta proteica for aumentada acima das recomendações para indivíduos sedentários (p. ex., 1,6 a 2 g/kg/dia), o efeito negativo da redução energética no componente corporal magro é atenuado<sup>36</sup> e a retenção nitrogenada é favorecida<sup>32</sup>.

Recentemente, Mettler *et al.*<sup>36</sup> observaram maior perda de massa corporal magra em atletas de força submetidos à dieta hipoenergética (60% da ingestão energética habitual), quando o consumo proteico foi de 1 g/kg/dia, comparado com 2,3 g/kg/dia.

Walberg *et al.*<sup>32</sup> relataram que indivíduos experientes em treinamento de força que receberam dieta hipoenergética (18 kcal/kg/dia), rica em proteína (1,6 g/kg/dia) e moderada em carboidrato (50% do valor energético total [VET]), apresentaram equilíbrio nitrogenado positivo (+4,13 g/dia), enquanto o grupo que recebeu dieta de mesmo valor calórico, com a RDA para proteína (0,8 g/kg/dia) e rica em carboidrato (70% do VET), falhou em manter o equilíbrio de nitrogênio (–3,19 g/dia).

Contudo, é importante observar que no estudo mencionado<sup>32</sup>, com uma oferta energética de 18 kcal/kg/dia, as ingestões de 50 e 70% de carboidrato representaram, na verdade, um consumo de apenas 2,25 g/kg/dia e 3,15 g/kg/dia, respectivamente, ou seja, inferior àquele muitas vezes recomendado para indivíduos envolvidos em treinamento de força (5 a 8 g/kg/dia)<sup>5,31</sup>. Isso poderia

sugerir a importância de maior consumo proteico para a retenção nitrogenada, nessa população, quando há também limitação no consumo de carboidrato e de calorias.

Com base em suas pesquisas com fisiculturistas, Kleiner e Greenwood-Robinson<sup>5</sup> concluíram que é necessária uma ingestão diária de 35 a 38 kcal/kg, para se promover a redução da gordura corporal e, ao mesmo tempo, manter a massa muscular. Informam ainda que cerca de 30 a 33 kcal/kg podem ser preciso para uma redução mais intensiva, porém, advertem que qualquer valor inferior a este pode comprometer o estado nutricional.

Certamente, esse comprometimento inclui prejuízo na adequada disponibilidade de micronutrientes fundamentais para o desempenho e a resposta hipertrófica, conforme será discutido posteriormente.

Portanto, a fim de poupar a massa muscular e manter o desempenho em períodos de restrição energética, recomenda-se que, junto com o consumo proteico elevado, seja mantida a ingestão adequada de carboidrato<sup>3,10,31</sup>.

Além disso, de acordo com Todd *et al.*<sup>33</sup>, em razão do efeito anabólico do exercício, “condições de equilíbrio energético negativo com adequado consumo proteico são mais bem toleradas quando o déficit é resultante do aumento da atividade física do que quando este é gerado pela diminuição da ingestão calórica”<sup>18</sup>. Assim sendo, a inclusão de exercícios aeróbicos no programa de treinamento como parte do déficit energético pode auxiliar o indivíduo a alcançar de forma mais rápida e saudável os seus objetivos de gordura corporal<sup>5</sup>.

## ■ Carboidratos

O carboidrato consiste em importante substrato energético em atividades intensas de curta duração, principalmente quando envolvem repetições sucessivas, tal como no treinamento de força<sup>1,2,5,31</sup>. Além disso, esse macronutriente pode beneficiar o volume muscular, por meio, por exemplo, do seu efeito poupador de proteína, especialmente em períodos de restrição calórica, e da estimulação da liberação de insulina, embora este seu último papel necessite ainda ser mais bem compreendido<sup>4,8,10,25</sup>.

A despeito disso, a supervalorização do consumo proteico para o incremento da resposta hipertrófica e a preocupação em alcançar ou manter uma adequada definição muscular têm levado muitos indivíduos praticantes de musculação, e principalmente atletas de fisiculturismo em períodos pré-competitivos, à ingestão de dietas com conteúdo excessivamente reduzido de carboidrato<sup>5,29</sup>. No entanto, essa estratégia, na realidade desnecessária, pode resultar em efeitos indesejáveis, como redução do desempenho durante os treinos, mau humor e, até mesmo, tremores durante a sustentação da contração muscular para as poses na competição<sup>5,29,31</sup>. Aliado a isso, o volume muscular também pode se tornar um pouco reduzido, devido à diminuição dos depósitos de glicogênio<sup>5</sup>.

Conforme a observação de Lambert *et al.*<sup>31</sup>, a quantidade ótima de carboidratos para indivíduos envolvidos em treinamento de força não está claramente definida.

Kleiner e Greenwood-Robinson<sup>5</sup> recomendam que indivíduos em treinamento intenso ingiram, pelo menos, 8 g/kg/dia ou 70% das calorias totais, para que haja um adequado atendimento às demandas do exercício. No entanto, Volek *et al.*<sup>37</sup> consideram que mulheres que seguem um programa de treinamento de força não necessitam de dietas ricas em carboidrato (> 8 g/kg/dia). De acordo com os autores, comparadas com homens, mulheres utilizam quantidades

significativamente menores de glicogênio muscular durante o exercício de força e sintetizam menos glicogênio em resposta a uma dada quantidade de carboidrato dietético.

Além disso, alguns estudos não sustentam a ideia da necessidade de elevados níveis de glicogênio muscular para a maximização do desempenho em exercícios de força de alta intensidade<sup>31,38,39</sup>. Portanto, Lambert *et al.*<sup>31</sup> propõem que o consumo diário de 5 a 6 g de carboidrato/kg ou 55 a 60% da ingestão energética total seja o suficiente para que fisiculturistas alcancem adequados estoques de glicogênio muscular.

Estudos sugerem que o consumo de dieta moderada em carboidrato não afeta a *performance* em exercícios de força de alta intensidade, independentemente do estado do treinamento<sup>38,39</sup>. Van Zant *et al.*<sup>38</sup> não registraram diferenças no desempenho, durante exercícios de alta intensidade, em homens moderadamente treinados ou sedentários, que consumiram dieta rica (62% do VET) ou moderada (42% do VET) em carboidrato. Em outro trabalho, similares respostas em parâmetros de força e fadiga, em exercícios de força de alta intensidade, foram observadas em mulheres moderadamente treinadas, submetidas previamente a 7 dias de dieta-controle (55%, 15% e 30% do VET, em carboidrato, proteína e lipídio, respectivamente) ou contendo 30% de carboidrato, 40% de proteína e 30% de lipídio<sup>39</sup>.

Em conformidade com os relatos mencionados<sup>38,39</sup>, no trabalho de Walberg *et al.*<sup>32</sup>, comentado anteriormente, no tópico *Proteína*, os fisiculturistas que receberam, por 7 dias, a dieta hipoenergética (18 kcal/kg/dia), hiperproteica (1,6 g/kg/dia) e com cerca de 2,25 g de carboidrato/kg/dia (50% do VET) apresentaram redução na resistência em trabalhos isométricos máximos, apesar de terem alcançado um equilíbrio nitrogenado positivo. Por outro lado, o outro grupo que consumiu a dieta hipoenergética, com 0,6 g/kg/dia de proteína e 3,15 g/kg/dia de carboidrato (70% do VET), e apresentou-se em equilíbrio nitrogenado negativo, não mostrou diminuição no desempenho, ainda que a ingestão de carboidrato estivesse aquém das recomendações para indivíduos em treinamento de força (5 a 8 g/kg/dia)<sup>5,31</sup>.

Em conjunto, as informações dos estudos citados anteriormente<sup>32,38,39</sup> sugerem que o consumo de dietas com baixo (cerca de 3,15 g.kg<sup>-1</sup>) ou moderado conteúdo de carboidrato parece não levar à redução do desempenho em exercícios de força. No entanto, é importante considerar que o efeito de uma dieta pobre ou moderada em carboidrato na *performance* em um único protocolo de exercício<sup>32,38,39</sup> pode não refletir os resultados desta ingestão no desempenho de sessões de exercícios intensos diários, conforme é tipicamente feito no treinamento de força. Portanto, há necessidade de estudos complementares para avaliar os efeitos dessas dietas na *performance*, durante um período de treinamento.

Os resultados do estudo de Oliveira *et al.*<sup>25</sup> parecem fornecer claras evidências da importância da quantidade diária total de carboidrato ingerido, para a otimização das respostas de aumento na força e no volume muscular para o treinamento. Segundo os autores, militares fisicamente ativos tiveram suas dietas suplementadas com proteína (grupo HP) ou carboidrato (grupo NP) por 8 semanas. As quantidades diárias totais de proteína e carboidrato consumidas por cada grupo, com as suplementações, foram em média: 4 g/kg e 4,6 g/kg, respectivamente, no grupo HP; e 1,8 g/kg e 8 g/kg, respectivamente, no grupo NP. Ao final da pesquisa, foram encontradas correlações positivas entre o aumento no consumo de carboidrato e os aumentos na área muscular e na força no exercício de tríceps francês, para o grupo NP, mas não para o grupo HP. Além disso, os aumentos na força para o exercício de tríceps francês e na massa muscular estavam correlacionados positivamente entre si, para o grupo NP, mas não para o grupo HP.



Por outro lado, em razão dos efeitos lipogênicos da insulina<sup>40</sup>, poder-se-ia argumentar a favor da restrição na ingestão de carboidrato, quando o interesse no treinamento de força fosse também acentuar a definição muscular, além da hipertrofia. O controle dos níveis desse hormônio no sangue seria de especial interesse para aquele objetivo de treinamento.

Todavia, vale lembrar que o controle da carga glicêmica (CG) das refeições pode auxiliar na modulação dos níveis sanguíneos de insulina, ao longo do dia<sup>40,41</sup>. Existem evidências de que essa manobra pode favorecer a maior mobilização e oxidação de ácidos graxos, no repouso<sup>40</sup> e/ou durante exercícios aeróbios de intensidade moderada<sup>42</sup>, não se justificando, portanto, consumos diários extremamente reduzidos de carboidrato (p. ex., 2,25 g/kgdia)<sup>32</sup>, com vistas ao controle da insulinemia.

De modo geral, conclui-se que no período de definição muscular, além da inclusão de exercícios aeróbicos no programa de treinamento<sup>5</sup>, o consumo de dieta com redução energética apropriadamente ajustada (p. ex., 30 a 38 kcal/kg/dia)<sup>5</sup>; rica em proteína (p. ex., 1,8 g/kcal/dia)<sup>5,32,36</sup>; moderada em carboidrato (p. ex., 5 a 6 g/kcal/dia)<sup>31,38,39</sup> e, preferencialmente, com baixa CG<sup>40-42</sup> pode consistir em eficiente estratégia para se otimizar a diminuição da gordura corporal sem, no entanto, prejudicar a qualidade do treinamento de força e a massa corporal magra<sup>5,31,36,38,39</sup>.

Não obstante, permanece a necessidade de estudos adicionais para o estabelecimento dos requerimentos de carboidrato para o treinamento de força, considerando diferentes variáveis, como tipo, intensidade e volume de exercício, sexo, nível de condicionamento, objetivos do treino e consumo energético e proteico.

## ■ Lipídios

Os lipídios desempenham importantes funções no organismo, sendo algumas de destacada relevância para treinamento de força.

Por exemplo, os lipídios modulam a produção de testosterona, hormônio anabólico de grande significância para as adaptações musculares ao treinamento de força<sup>3,43,44</sup>. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 presentes no sarcolema modulam eventos de sinalização e comunicação celular e de expressão gênica<sup>45</sup>. Além disso, ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 são precursores de importantes substâncias relacionadas à inflamação e à recuperação muscular no pós-exercício<sup>45-47</sup>.

Conforme a recomendação de American College of Sports Medicine *et al.*<sup>14</sup>, a ingestão diária de lipídios para atletas em geral é de 20 a 35% do consumo energético total diário; dietas com conteúdo lipídico  $\leq 20\%$  não parecem trazer qualquer benefício à *performance*. Sugere-se ainda que a oferta diária de lipídio seja constituída de 10% de gorduras saturadas, 10% de gordura poli-insaturada e 10% de monoinsaturadas e que inclua os ácidos graxos essenciais linoleico (ômega-6) e  $\alpha$ -linolênico (ALA,  *$\alpha$ -linolenic acid*) (ômega-3).

Estudos sugerem que a quantidade e o tipo de gordura dietética podem exercer um papel modulatório nos níveis circulantes de testosterona e de outros hormônios sexuais<sup>43,44</sup>. Avaliando o consumo dietético de indivíduos em treinamento de força ( $\geq 1$  ano de experiência), Volek *et al.*<sup>43</sup> encontraram correlações positivas entre as concentrações séricas basais de testosterona total e o percentual de energia provinda de lipídios, como também entre as quantidades de ácidos graxos monoinsaturados e ácidos graxos saturados (g/1.000 kcal/dia).

Assim sendo, uma útil e saudável estratégia para favorecer os níveis sanguíneos de

testosterona seria incluir na dieta fontes alimentares de ácido graxo monoinsaturado (p. ex., azeite de oliva, abacate, avelã, amêndoas, noz macadâmia). No caso de fontes de ácidos graxos saturados, o óleo de coco pode ser uma excelente opção.

Estudo em animais tem associado o consumo de óleo de coco ou azeite de oliva ao aumento na atividade da 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase e da 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase, enzimas envolvidas na síntese de testosterona, assim como na síntese de testosterona em células testiculares<sup>44</sup>.

## ■ Ômega-3

No organismo humano, o ALA atua como precursor dos ácidos graxos ômega-3 ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) e ácido docosaexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*). As fontes naturais de EPA e DHA são primariamente o peixe (em especial o óleo) e alguns tipos de frutos do mar. As sementes de linhaça, óleo de semente de linhaça, nozes, óleo de nozes, óleo de canola e sementes de abóbora são fontes de ALA<sup>45,48</sup>.

A composição de ácidos graxos no músculo esquelético reflete o perfil da ingestão lipídica. A suplementação de óleo de peixe (3,6 g de ômega-3/dia, sendo 2,4 g de EPA e DHA), em homens e mulheres saudáveis, resultou em aumento no conteúdo de ômega-3 em fosfolipídios musculares (cerca de 2,5 vezes), em comparação ao placebo. A proporção de EPA muscular foi cinco vezes maior com a suplementação<sup>49</sup>.

Simopoulos<sup>45</sup> recomenda que esportistas (atletas ou não) devam equilibrar o conteúdo de ômega-6 e ômega-3 na dieta, por meio da redução na ingestão de óleos ricos em ômega-6 (p. ex., óleos de soja, girassol, milho etc.), substituindo-os por óleo de oliva e canola; e, além disso, que incluam no consumo lipídico diário 1 a 2 g de EPA e DHA, oriundos de óleo de peixe, ajustando-os em uma relação de 2:1, respectivamente. Segundo o autor, essas medidas nutricionais poderiam auxiliar na prevenção de inflamação muscular e nas articulações desses indivíduos.

Existem evidências de que a alteração na composição da membrana muscular, resultante do aumento na ingestão de ômega-3, melhora o transporte da glicose e reduz a degradação proteica<sup>50</sup>. Além disso, há relatos de que a sensibilidade do receptor do hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) foi acentuada em ratos suplementados com ômega-3, resultando em aumento na síntese de testosterona estimulada pelo LH<sup>51</sup>.

Portanto, o enriquecimento do sarcolema com ácidos graxos ômega-3 talvez possa auxiliar o crescimento e a recuperação muscular em indivíduos em treinamento de força. No entanto, os benefícios da suplementação de ômega-3 nas respostas agudas e crônicas ao exercício de força necessitam ser mais investigados.

## ■ Ômega-6

O ácido araquidônico (ômega-6) é relativamente abundante nas membranas celulares, inclusive o sarcolema<sup>47,52</sup>.

Aumento no percentual de ácido araquidônico nos fosfolipídios da membrana muscular de animais submetidos a contrações musculares excêntricas foi observado por Helge *et al.*<sup>52</sup>. Nesse estudo, a suplementação com óleo de peixe limitou a elevação do conteúdo de ácido araquidônico no sarcolema após o exercício; entretanto, esses valores permaneceram ainda significativamente maiores em relação ao pré-esforço. Para os autores, isso sugere que a resposta inflamatória, sob

condições de danos musculares excêntricos, pode não ser a causa primária das alterações na composição lipídica da membrana induzidas pelo exercício.

O ácido araquidônico atua como um importante composto bioativo no processo inflamatório, durante os estágios iniciais da regeneração muscular, após o exercício de força. O metabolismo do ácido araquidônico, pela via ciclo-oxigenase 2, no músculo esquelético, é fundamental para a formação da prostaglandina  $F_2\text{-}\alpha$  ( $\text{PGF}_2\text{-}\alpha$ ), um eicosanoide envolvido com a regulação da síntese proteica no período de recuperação<sup>46,47</sup>.

Embora os mecanismos ainda não estejam bem claros, propôs-se que a suplementação de ácido araquidônico pode melhorar a potência anaeróbica, além de atenuar a resposta inflamatória ao treinamento. Em estudo de Roberts<sup>47</sup>, indivíduos treinados em exercícios resistidos, suplementados com ácido araquidônico (1 g/dia, durante 50 dias) apresentaram melhora de *performance* em um teste de capacidade anaeróbica (*Wingate*) ao final do período de suplementação, e menores níveis de interleucina-6 (IL-6) depois de 25 dias de suplementação.

Portanto, a literatura sugere importante participação dos ácidos graxos ômega-6, e não apenas dos ômega-3, nos processos de recuperação muscular após o exercício de força, o que reforça a necessidade do consumo adequado de ácidos graxos essenciais<sup>14</sup> para a otimização das respostas ao treinamento.

## ■ Micronutrientes

As exigências e respostas fisiológicas do exercício de força estão associadas a alterações na absorção, utilização, redistribuição e excreção de tipos específicos de micronutrientes. Nesse sentido, destacam-se aqueles implicados no metabolismo energético anaeróbico, na síntese proteica e nos sistemas imunológico e antioxidante, tais como niacina, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, vitamina E, vitamina C, zinco, cromo, selênio, cobre, ferro, manganês e outros<sup>5,53-55</sup>.

Mundie e Hase<sup>53</sup> observaram, em indivíduos não treinados, elevação na concentração de zinco plasmático imediatamente após sessões de exercícios de força de moderada ou alta intensidade, verificando-se maior aumento com o trabalho intenso. Os autores sugeriram que essas alterações eram, possivelmente, resultantes de maior fluxo de zinco do músculo, induzido por danos musculares. Em ambos os protocolos de exercício, os níveis de zinco no plasma retornaram aos valores pré-esforço no mesmo dia do exercício.

A fase inicial de um programa de treinamento de força pode estar também associada a mudanças na excreção urinária de micronutrientes. Além do aumento na concentração plasmática em resposta ao exercício, tem-se observado maior excreção urinária de minerais nas horas posteriores ao esforço, indicando a ativação de mecanismo de regulação homeostática dos níveis sanguíneos destes micronutrientes<sup>54</sup>.

Lukaski *et al.*<sup>54</sup> relataram que indivíduos não treinados, submetidos a 8 semanas de exercícios de força, apresentaram leve aumento nas excreções urinárias basais de zinco, magnésio e cromo, ao longo do estudo, retornando estes valores aos níveis iniciais nos últimos estágios do treinamento. Conforme propuseram os autores, os ganhos de massa muscular e força, no início do treinamento, parecem ser acompanhados por aumentos na redistribuição e na perda de minerais, o que sugere uma interação homeostática entre as modificações na estrutura muscular e o metabolismo mineral.

Uma elevação na excreção urinária diária de minerais específicos, em indivíduos iniciantes em treinamento de força, poderia sugerir aumento transitório nos requerimentos diários destes micronutrientes nessa população. Além disso, reposições inadequadas dessas perdas poderiam exacerbar possíveis déficits no estado nutricional. Contudo, parece haver consenso, entre os especialistas, de que a ingestão de uma dieta variada é suficiente para atender às necessidades de micronutrientes de esportistas e atletas em geral<sup>5,23</sup>. Assim sendo, uma prudente medida seria incrementar a dieta desses indivíduos, principalmente nas oito primeiras semanas de treinamento<sup>53,54</sup>, com fontes dietéticas de minerais suscetíveis a maior excreção induzida pelo esforço.

Por outro lado, o treinamento de força parece promover alterações benéficas no metabolismo de minerais. Rubin *et al.*<sup>55</sup> relataram que o aumento na excreção urinária de cromo verificado em resposta tanto ao exercício como a 16 semanas de treinamento de força estava associado a maior absorção intestinal de cromo.

Apesar da importância dos micronutrientes para o desempenho e várias das respostas adaptativas ao treinamento de força, inadequações no consumo dietético de vitaminas e minerais têm sido observadas tanto entre indivíduos em treinamento de força recreacional quanto naqueles com objetivos competitivos<sup>29,30</sup>.

## ■ Água

A manutenção de um ótimo estado de hidratação representa um fator primordial no planejamento dietético de esportistas em geral<sup>5,14</sup>. A realização de exercícios, principalmente os intensos e/ou realizados em ambientes quentes, implica maior liberação de calor corporal, sendo a produção de suor um dos principais mecanismos fisiológicos da termorregulação<sup>14</sup>. Portanto, sugere-se que o esportista faça ingestão de líquidos antes, durante e após o exercício, a fim de equilibrar as perdas hídricas decorrentes da sudorese excessiva<sup>5,14</sup>. Kleiner e Greenwood-Robinson<sup>5</sup> recomendam que indivíduos em treinamento de força procurem seguir o seguinte esquema de hidratação: 230 a 460 mL, 2 h antes dos exercícios; 120 a 230 mL imediatamente antes do início; 117 a 170 mL a cada 15 a 20 min, aumentando-se, porém, a quantidade em dias quentes; e, ao final da atividade, aproximadamente 920 mL para cada 500 g de peso corporal perdido.

O estado de hipo-hidratação pode afetar negativamente tanto o desempenho físico como a saúde do esportista<sup>14</sup>. No que diz respeito ao treinamento de força, a ingestão hídrica inadequada pode, ainda, resultar em efeitos negativos adicionais. Há evidências de que a redução no volume da fibra muscular secundária à hiperosmolaridade extracelular está associada à diminuição no conteúdo de ATP e de fosfocreatina e ao acúmulo de lactato, no músculo em repouso<sup>56</sup>.

A desidratação é voluntariamente provocada por muitos fisiculturistas na semana pré-competitiva. Conforme é citado no meio atlético, essa manobra tem como objetivo “fazer com que a pele tenha a aparência de papel fino”, conferindo, assim, maior definição muscular<sup>29</sup>. Além disso, a conduta de consumir quase nenhum líquido geralmente é acompanhada de uma alta restrição de sódio, o que pode contribuir, ainda mais, para um distúrbio hidreletrolítico<sup>5,29</sup>.

A limitação do consumo de água pode acionar mecanismos compensatórios que incrementam a retenção de líquidos no organismo, ao passo que a abundante hidratação mantém a adequada distribuição corporal de fluidos e eletrólitos, sendo o excesso de água naturalmente eliminado com o aumento da diurese<sup>5</sup>. Adicionalmente, a hipo-hidratação favorece a ocorrência de câibras e

de fadiga e também pode dificultar a excreção do excesso de solutos<sup>5</sup>, tais como a ureia e a creatinina, além do excesso de creatina para aqueles que suplementam este composto.

Outro efeito indesejável resultante dessa manobra é a redução do volume da própria musculatura esquelética, devido à saída de água das células para o meio extracelular hipertônico<sup>5</sup>.

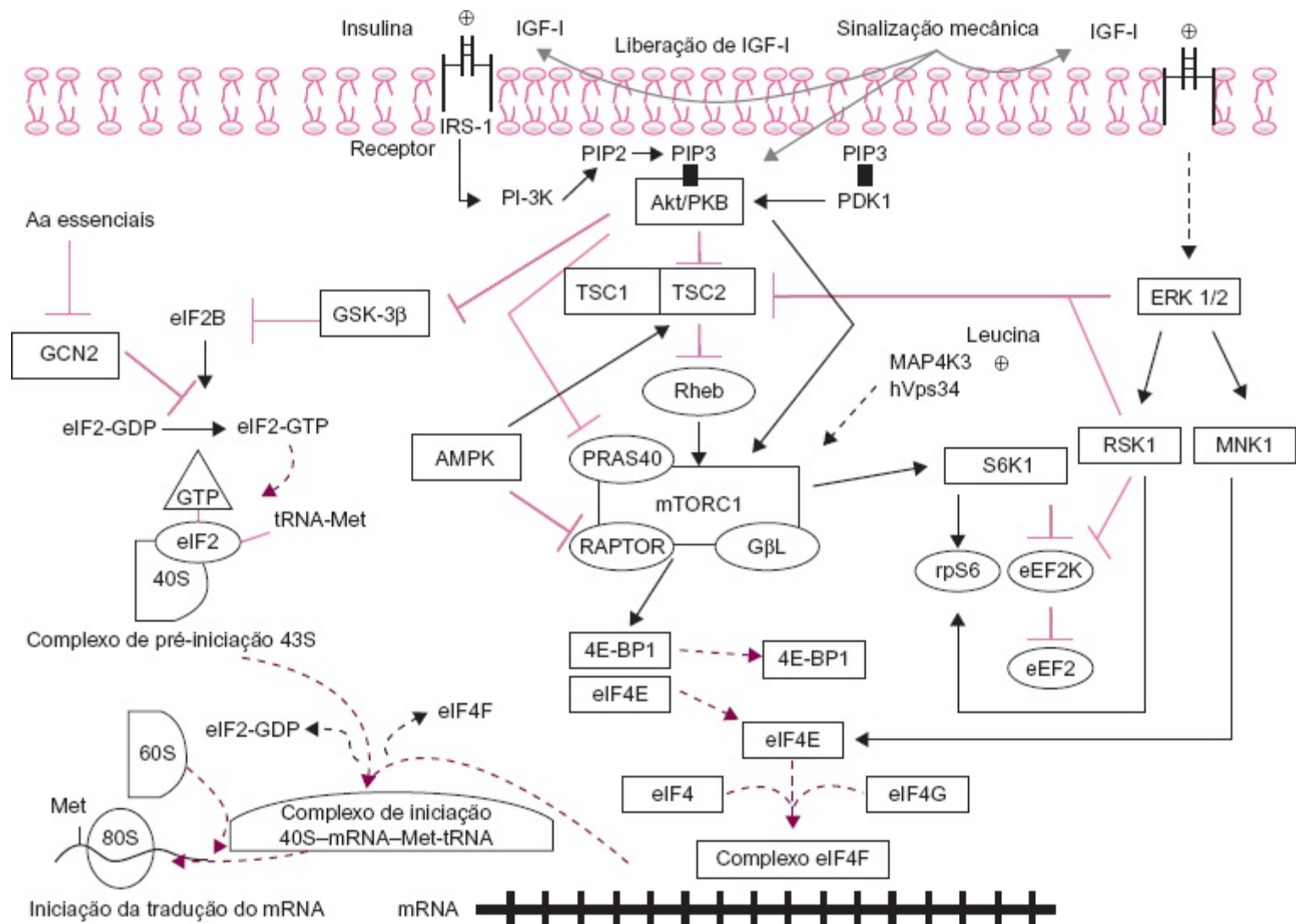
Junto com essas possíveis consequências, mudanças no equilíbrio hidreletrolítico entre os compartimentos intra e extracelulares podem causar distúrbios nervosos<sup>5,29</sup>. Segundo Steen<sup>29</sup>, durante a “fase de desidratação”, o fisiculturista, em geral, apresenta-se irritável, raivoso e hostil.

## ► Aspectos moleculares da sinalização para a síntese proteica muscular, relacionados ao treinamento de força e à ingestão nutricional

### ■ Vias de sinalização para a iniciação da tradução e síntese proteica

Dentre os mecanismos de sinalização para a iniciação da tradução e síntese proteica muscular que são estimulados por exercício de força, hormônios e/ou nutrientes, serão aqui destacadas as seguintes vias: da serina/treonina cinase Akt, também denominada proteína cinase B (Akt/PKB); das proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), particularmente, a cinase regulada por sinal extracelular (ERK, *extracellular-signal-regulated kinases*) 1/2, e do alvo mamífero do complexo 1 de rapamicina (mTORC1, *mammalian target of rapamycin complex 1*) (Figura 32.1)<sup>6,7,10,57–61</sup>.





**Figura 32.1** Representação esquemática simplificada de vias de estimulação da iniciação da tradução do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA). 4E-BP1 = proteína ligante do fator de iniciação eucariótico; Aa = aminoácidos; AMPK = proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina; eEF = fator de alongamento eucariótico; eIF = fator de iniciação eucariótico; ERK = cinases reguladas por sinal extracelular; GβL = proteína G subunidade β-símile; GCN2 = proteína cinase 2 de controle geral não desrepressora; GDP = difosfato de guanosina; GSK = glicogênio sintase cinase; GTP = trifosfato de guanosina; hVps34 = proteína vacuolar humana variedade 34; IGF = fator de crescimento similar à insulina; IRS = substrato do receptor de insulina; MAP4K3 = proteína ativada por mitógenos cinase cinase cinase 3; Met = metionina; mTORC1 = alvo mamífero do complexo 1 de rapamicina; PDK = proteína cinase dependente de fosfoinositol ; PI-3K = fosfatidilinositol-3 cinase; PIP = fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; PKB = proteína cinase B; PRAS40 = substrato 40 Akt rico em prolina; RAPTOR = proteína regulatória associada de mTOR; Rheb = proteína Ras homóloga enriquecida no cérebro; rpS6 = proteína ribossômica S6; S6K1 = S6 cinase 1; tRNA = ácido ribonucleico transportador; TSC = complexo de esclerose tuberosa. Adaptada de Drummond *et al.*<sup>6</sup>, Hornberger e Esser<sup>7</sup>, Wang e Proud<sup>57</sup>, Cantley<sup>58</sup>, Kimball e Jefferson<sup>59</sup>, Glover *et al.*<sup>60</sup> e Stipanuk<sup>61</sup>.

Vale lembrar que as informações sobre a sinalização da via mTORC1 em resposta a um estímulo anabólico, em músculo humano, são ainda limitadas<sup>6,8,57,61</sup>.

### Via da Akt/proteína cinase B

A ativação da via Akt/PKB é secundária, por exemplo, à estimulação da proteína fosfatidilinositol-3 cinase (PI-3K). Uma vez ativada, a PI-3K promove a formação de



fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) a partir do fosfolípido PIP2, um constituinte da membrana plasmática. A seguir, o PIP3 recruta a Akt/PKB para a membrana, ligando-se a um local específico desta cinase. Essa ligação promove uma mudança conformacional na Akt/PKB, o que a torna um substrato para a PDK1, outra serina/treonina cinase, que também é recrutada por PIP3. A PDK1, então, fosforila e ativa a Akt/PKB<sup>7,58</sup>.

A ativação da PI-3K no exercício de força pode ser mediada, por exemplo, pelo fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*), cuja liberação é aumentada por contrações musculares intensas<sup>7,59</sup>. Os estímulos mecânicos da contração parecem também sinalizar para a ativação da via Akt/PKB, por mecanismos independentes de IGF-I e PI-3K (ver Figura 32.1)<sup>7</sup>. A via PI-3K/Akt pode ser também ativada por insulina<sup>6,7,59</sup>.

A via da Akt/PKB está envolvida em eventos de iniciação da tradução e síntese proteica, primariamente, por meio da modulação de dois mecanismos independentes: a ativação (direta ou indiretamente) do complexo mTORC1 e a inibição da proteína glicogênio sintase cinase-3β (GSK-3β) (ver Figura 32.1)<sup>6,7,59,60</sup>.

### **Via de proteínas cinases ativadas por mitógeno**

A ativação de vias de MAPK, como a ERK 1/2 e a p38 MAPK, tem sido associada à fosforilação e à ativação de fatores implicados na iniciação da tradução e síntese proteica muscular em resposta ao exercício<sup>6,7,59</sup>.

Os mecanismos de indução dessas cascatas relacionados ao esforço parecem, em parte, abranger a sinalização por eventos de mecanotransdução (conversão de energia mecânica em eventos bioquímicos) como, por exemplo, movimentos de componentes intra e extracelulares através da lesão na membrana, resultante da tensão ou ruptura do sarcolema<sup>7</sup>. Poucos são ainda os conhecimentos sobre a modulação da síntese proteica muscular mediada por MAPK, em seres humanos. Contudo, há evidências de que a ERK 1/2 modula a síntese proteica por vias dependentes ou independentes da via sinalização do mTORC1<sup>6,7,59</sup>.

## **■ Iniciação da tradução e síntese proteica**

Os processos de iniciação da tradução do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) e da síntese proteica envolvem a atuação de várias proteínas regulatórias, dentre as quais fatores de iniciação eucarióticos (eIF, *eukaryotic initiation factors*) e fatores de alongamento eucarióticos (eEF, *eukaryotic elongation factors*) (ver Figura 32.1)<sup>6,8,60,61</sup>.

Em linhas gerais, a ativação do mTORC1 resulta na fosforilação da proteína 4E-BP1, o que leva à liberação do fator de iniciação eIF4E e à ligação deste com o fator eIF4G, originando a formação do complexo ativo eIF4F. O complexo eIF4F une-se ao mRNA e atua como mediador da ligação deste filamento ao complexo de pré-iniciação 43S (ver Figura 32.1). O complexo de pré-iniciação 43S é compreendido da menor subunidade do ribossomo (40S) e do complexo ternário eIF2-GTP-Met-tRNA, o qual contém o aminoácido iniciador, a metionina (Met), com seu respectivo ácido ribonucleico transportador (tRNA, *transporter ribonucleic acid*)<sup>59,61</sup>.

Com a ligação do mRNA ao complexo de pré-iniciação 43S há, em seguida, a liberação dos complexos eIF2-GDP e eIF4F e a formação do complexo de iniciação, sendo este último compreendido pelo conjunto 40S-mRNA-Met-tRNA. Finalmente, ocorre a união do complexo de iniciação com a maior subunidade do ribossomo (60S), permitindo, assim, o início da tradução e da síntese proteica (ver Figura 32.1)<sup>59,61</sup>.

A ativação do mTORC1 resulta ainda na fosforilação da proteína S6 cinase 1 (S6K1, *p 70 ribossomal S6 kinase 1*). Essa última fosforila diversas proteínas envolvidas nos estágios de iniciação da tradução do mRNA e alongamento da cadeia polipeptídica, como, por exemplo, a proteína ribossômica S6 (rpS6), o eIF4B e a eEF2-cinase (eEF2K) (ver Figura 32.1). A fosforilação e a ativação da rpS6, por exemplo, promove um incremento na tradução de mRNA com “sequência TOP”. Esse tipo particular de mRNA codifica para componentes do aparato da síntese proteica, como proteínas ribossômicas, e os fatores eucarióticos eIF4G e eEF-2<sup>6,59-61</sup>. Já a fosforilação e a inibição da eEF2K leva à redução no estado de fosforilação e consequente ativação do fator de alongamento eEF2, favorecendo, assim, a tradução do mRNA<sup>6,59</sup>.

### **Modulação da via do alvo mamífero do complexo 1 de rapamicina**

O complexo mTORC1, formado pela proteínas mTOR, proteína regulatória associada de mTOR (RAPTOR, *regulatory associated protein of mTOR*) e proteína G subunidade  $\beta$ -símile (G $\beta$ L, *G protein  $\beta$ -subunit-like protein*), desempenha relevante papel no processo da hipertrofia muscular esquelética<sup>6,8,57,59,61</sup>.

Diversas proteínas estão implicadas na regulação da atividade do mTORC1: a proteína Ras homóloga enriquecida no cérebro (Rheb, *Ras homolog enriched in brain*); as próprias proteínas RAPTOR e G $\beta$ L; o complexo TSC1-TSC2 (*tuberous sclerosis complex 1 e 2*, ou hamartina e tuberina, respectivamente) e a proteína substrato 40 Akt rico em prolina (PRAS40, *proline-rich Akt substrate-40*) (ver Figura 32.1). Há ainda outras proteínas, recentemente identificadas, que parecem também participar da modulação da função mTORC1; são elas: a proteína vacuolar humana variedade 34 (hVps34, *human vacuolar protein sorting-34*), a MAP4K3 e as *Rag GTPases*<sup>6,8,57,61</sup>.

Em seu estado ativo, a proteína Rheb é ligada ao GTP e regula positivamente o mTORC1. Para essa modulação, três mecanismos são propostos:

- A ligação direta de Rheb-GTP à proteína mTOR
- A ligação de Rheb-GTP ao inibidor da atividade de cinase da mTOR, FKBP38
- A ativação da fosfolipase D1, por Rheb-GTP, o que leva à geração de ácido fosfatídico, um efector positivo da mTOR<sup>8</sup>.

Quanto ao último mecanismo, vale ressaltar que a contração muscular ativa o complexo mTORC1 de forma independente de Akt, fatores de crescimento e aminoácidos, o que parece estar associado à formação de ácido fosfatídico induzida pela contração *per se*<sup>6</sup>.

Por outro lado, o componente TSC2, do complexo TSC1-TSC2, atua como GTPase de Rheb, convertendo-a em Rheb-GDP, diminuindo assim a influência da proteína sobre o mTORC1. Entretanto, a fosforilação do TSC2 pela Akt/PKB e/ou por proteínas da via ERK 1/2 inibe a sua atividade de GTPase, permitindo, assim, a ativação da mTOR pela proteína Rheb<sup>6,8,57</sup>.

A atividade do TSC2 é induzida pela proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*), uma enzima cuja atividade aumenta em situações de baixa carga energética celular. O TSC2 é também estimulado por meio de sua interação com os fatores REDD 1/2 (*regulated in development and DNA damage response*), os quais parecem ser ativados pela condição de hipoxia. Juntos, portanto, AMPK e

REDD 1/2 representam reguladores negativos do complexo mTORC1<sup>6,8,57</sup>.

O consumo de carboidrato pode exercer um efeito modulatório na atividade do mTORC1 indiretamente via estimulação da insulina, como também por redução na ativação da AMPK<sup>6</sup>.

Outro fator inibitório do mTORC1 é a proteína PRAS40, cuja função repressora parece estar associada a sua ligação com a RAPTOR. A ação inibitória da PRAS40 diminui por ocasião de sua fosforilação pela Akt ou por mTORC1<sup>6,57</sup>.

A atividade da proteína mTOR é ainda regulada pela interação desta com as demais proteínas do complexo mTORC1, RAPTOR e GβL<sup>6,8,57,59,62</sup>.

A RAPTOR medeia o recrutamento de substratos para a mTOR. A RAPTOR se associa a 4E-BP1 e a S6K1, favorecendo, assim, a atividade da mTOR sobre estas proteínas<sup>8,57,59</sup>. Além disso, a união de RAPTOR a mTOR origina um complexo nutriente-sensível, estando este, portanto, estreitamente envolvido na sinalização por nutrientes (p. ex., aminoácidos essenciais) para a síntese proteica, mediada pela via mTORC1<sup>6,57,59,62</sup>.

Apesar do papel da GβL (ou Lst8) ser ainda pouco claro, esta proteína atua como um regulador positivo da mTOR<sup>8</sup>. A GβL parece aumentar a atividade de cinase da mTOR sobre a 4E-BP1 e a S6K1, além de se ligar diretamente à proteína Rheb<sup>57,59,62</sup>. Além disso, há evidências de que essa proteína seja necessária à sinalização da leucina para a síntese proteica por meio do mTORC1<sup>59</sup>.

É interessante ressaltar que, conforme relatado por Drummond *et al.*<sup>6</sup>, o estado de fosforilação da proteína 4E-BP1 parece não se alterar em resposta ao exercício de força, embora este resulte em efetiva ativação do mTORC1. Para os autores, isso sugere que o aumento na síntese proteica induzido pela contração é independente da fosforilação do 4E-BP1. Por outro lado, elevação da fosforilação da 4E-BP1 é acentuadamente observada com a ingestão de aminoácidos essenciais<sup>6,62,63</sup>.

### **Modulação da formação do complexo de pré-iniciação 43S**

Junto com a importância da via do mTORC1, a formação do complexo de pré-iniciação 43S consiste em outra etapa limitante para a efetiva iniciação da tradução e síntese proteica (ver Figura 32.1). A constituição do complexo ternário eIF2-GTP-Met-tRNA, do complexo 43S, depende essencialmente da síntese de eIF2-GTP, a qual é catalisada pela enzima eIF2B<sup>59,61</sup>.

A regulação negativa da formação do complexo de pré-iniciação 43S tem sido associada aos seguintes mecanismos: a fosforilação da ε-subunidade da eIF2B, pela GSK-3β, resultando na inibição da atividade daquela enzima e, como consequente, na geração de eIF2-GTP; e a fosforilação da α-subunidade da eIF2, mediada, por exemplo, pela proteína cinase 2 de controle geral não desrepressora (GCN2, *general control non-derepressing kinase-2*)<sup>8,59,60,61</sup>.

A fosforilação da GSK-3β pela Akt/PKB, reduz a ação inibitória daquela proteína sobre a eIF2B<sup>59,60</sup>. Contudo, ainda não está claro se a diminuição na fosforilação da ε-unidade da eIF2B, induzida pelo exercício de força, em seres humanos, é mediada pela inibição da GSK-3β e/ou por outras vias independentes de GSK-3β. Há relatos de ausência de mudanças no estado de fosforilação da GSK-3β, apesar da ocorrência de marcante aumento na desfosforilação da ε-unidade da eIF2B, em resposta ao exercício de força<sup>60</sup>.

A hiperfosforilação na α-subunidade do fator eIF2 pela proteína GCN2 transforma aquele substrato da eIF2B em um inibidor competitivo da própria enzima, prejudicando a sua atividade de converter GDP/GTP<sup>8,59,61</sup>. A ausência de um ou mais aminoácidos essenciais leva ao aumento do estado de fosforilação na α-subunidade da eIF2, inibição do eIF2B e à redução na síntese

proteica, o que tem sido relacionado à elevação da atividade da GCN2<sup>8,61</sup>.

## ■ Importância da disponibilidade de aminoácidos e de insulina

De modo semelhante ao exercício de força, a elevação das concentrações plasmáticas de aminoácidos, destacadamente a leucina, e/ou de insulina pode melhorar a atividade de proteínas relacionadas aos processos musculoesqueléticos de iniciação da tradução e síntese<sup>60,63,64</sup>. Adicionalmente, demonstrou-se que a combinação dos dois efetores (aminoácidos e insulina) com o exercício de força pode proporcionar melhor resultado que o exercício isoladamente<sup>60,63</sup>.

Dreyer *et al.*<sup>63</sup> observaram maior aumento na síntese proteica muscular, 2 h após o exercício de força, em indivíduos que ingeriram solução de aminoácidos essenciais (0,35 g/kg de massa magra ou cerca de 21 g), com 35% de leucina e carboidrato (0,5 g/kg de massa magra, ou cerca de 31 g), 1 h pós-esforço, em comparação com o grupo-controle. A melhor resposta no grupo suplementado estava associada à maior elevação do estado de fosforilação da mTOR e da S6K1. A fosforilação do repressor 4E-BP1 estava reduzida no controle, porém significativamente elevada com a suplementação. Concluiu-se que o aumento adicional na síntese proteica, resultante da oferta da solução de carboidrato e aminoácidos, comparada com o exercício somente, pode ser parcialmente explicado pelo incremento na sinalização da via mTOR.

Os efeitos modulatórios da insulina e de aminoácidos nos processos de iniciação da tradução e síntese proteica muscular têm sido discutidos em vários trabalhos<sup>6,8,57,59–65</sup>. Contudo, conforme considerado por Rennie *et al.*<sup>65</sup>, “a relação entre a disponibilidade de aminoácidos, a disponibilidade de insulina e a estimulação do anabolismo muscular está ainda longe de ser clara”.

Apesar de os mecanismos envolvidos na sinalização da síntese proteica mediada por aminoácidos não estarem totalmente elucidados, recentes estudos fornecem evidências de que os aminoácidos essenciais, em especial a leucina, regulam a atividade do mTORC1, por meio das enzimas Rag GTPases, MAP4K3 e hVps34<sup>6,8,57</sup>.

As Rag GTPases, por exemplo, encontram-se na forma de um heterodímero constituído pelo par Rag A/B ligado ao par Rag C/D. O carregamento do par Rag A/B com GTP – um processo que parece ser dependente da suficiência de aminoácidos – promove a associação do par Rag C/D com o mTORC1, além da translocação de todo o heterodímero para um compartimento da membrana plasmática rico em proteína Rheb, permitindo, assim, a ativação do mTORC1 quando Rheb estiver carregada com GTP<sup>8,57</sup>.

A ativação da MAP4K3 induzida por aminoácidos parece resultar na fosforilação e na ativação do heterodímero das Rag GTPases, acarretando a ativação do mTOR<sup>8,47</sup>.

A hVps34 é uma proteína que exibe atividade de fosfatidilinositol cinase e tem sido descrita como um sensor de aminoácidos capaz de induzir ativação do mTORC1. O mecanismo de ativação da mTORC1 pela hVps34, quando aminoácidos estão presentes, parece envolver a geração de PIP3<sup>8</sup>.

Várias são as evidências de que a leucina é um fator regulador primário da síntese proteica no músculo esquelético, independentemente da presença dos demais aminoácidos essenciais<sup>6,59,61,62,65,66</sup>.

Os efeitos da leucina na síntese proteica parecem ser em parte mediados pela insulina. No entanto, nesse sentido, considera-se que o papel da insulina seja meramente permissivo<sup>59,61,62,65–68</sup>.



Apenas pequenas concentrações plasmáticas do hormônio ( $5 \mu\text{U}/\text{mL}$ ), próximas às do basal de jejum, parecem ser necessárias para que a estimulação da síntese proteica induzida por aminoácidos seja máxima<sup>65,68</sup>. Assim sendo, a estimulação máxima da síntese proteica muscular induzida pela leucina não parece depender de um estado de hiperinsulinemia<sup>65,67,68</sup>.

Anthony *et al.*<sup>66</sup> relataram aumentos na fosforilação do 4E-BP e da proteína S6K, assim como na formação do complexo eIF4E-eIF4G e na síntese proteica muscular, em ratos privados de alimento e suplementados com leucina. Essas respostas foram semelhantes às aquelas observadas em ratos privados de alimento e suplementados com leucina e carboidrato e em animais alimentados e não suplementados, porém maiores que nos animais privados de alimentos e suplementados ou não com apenas carboidrato.

Junto com seu relativo efeito modulatório na síntese proteica, a insulina atenua o catabolismo proteico muscular induzido pelo esforço<sup>65,68</sup>. O mecanismo pelo qual a insulina influencia a degradação de proteínas não foi totalmente elucidado, mas parece estar associado à inibição do fator de transcrição FOXO, responsável pela expressão gênica de proteínas do sistema proteolítico ubiquitina-proteossomo<sup>68</sup>. Contudo, Rennie *et al.*<sup>65</sup> ressaltaram que, com níveis plasmáticos de insulina de 15, 30 e  $100 \mu\text{U}/\text{mL}$ , o efeito do hormônio na redução da degradação proteica muscular pareceu ser máximo com a menor concentração.

É interessante destacar que o efeito da insulina no catabolismo muscular parece se estender, por algumas horas, no período de recuperação, mesmo após os níveis sanguíneos do hormônio já terem retornado ao basal<sup>67</sup>.

Além da necessidade de pequenas concentrações de insulina para a modulação da degradação proteica muscular, após o esforço, vale lembrar que esta resposta ao exercício de força é atenuada com o treinamento<sup>16</sup>.

Portanto, a importância da insulinemia no EPM, após o exercício de força, necessita ainda ser mais investigada.

## ► Maximizar o estímulo do anabolismo muscular no pós-exercício de força: suporte nutricional

A oferta de aminoácidos e de proteína consiste em fundamental manejo nutricional para um efetivo incremento no anabolismo proteico muscular, após o exercício de força<sup>4,11,12,23,28</sup>.

Diversos são os relatos de que o consumo de aminoácidos/proteína, com ou sem carboidrato, após o exercício de força, pode melhorar aguda e transitoriamente o equilíbrio proteico muscular líquido, no período de recuperação<sup>60,63,64,67,69</sup>. Além disso, foi demonstrado que o efeito dessa suplementação no pós-exercício é aditivo à resposta anabólica do restante do dia, resultando, portanto, na melhora do equilíbrio proteico muscular de 24 h<sup>70</sup>.

Os benefícios proporcionados pelo consumo de proteína na síntese proteica muscular foram atribuídos, primariamente, a um aumento na disponibilidade intracelular de aminoácidos essenciais<sup>72</sup>. Entretanto, verificou-se que a estimulação da síntese proteica no músculo esquelético é modulada pela disponibilidade extracelular, e não pela intramuscular, de aminoácidos essenciais<sup>73</sup>.

Propôs-se que sensores de aminoácidos localizados no sarcolema (p. ex., “detector de leucina”) responderiam a mudanças nas concentrações sanguíneas de aminoácidos, sinalizando para a maquinaria da síntese proteica muscular. Isso explicaria, em parte, a verificação de uma

relação dose-dependente entre a taxa de síntese proteica muscular e a concentração sanguínea de aminoácidos essenciais, mas não quanto à concentração intracelular destes nutrientes. De fato, constatou-se que, inicialmente, enquanto a síntese proteica muscular se elevava quase linearmente com o aumento nos níveis de aminoácidos no sangue, a concentração intramuscular de aminoácidos diminuía<sup>72</sup>.

Não obstante, o efeito da suplementação de proteína e carboidrato na resposta anabólica no pós-exercício de força depende de diferentes fatores, destacando-se a composição em aminoácidos e a quantidade da proteína consumida, o momento da ingestão (*timing*) e as suas propriedades digestórias<sup>4,11,12,28,67,69</sup>.

## ■ Composição em aminoácidos e quantidade da proteína

A ingestão de apenas aminoácidos essenciais é necessária para a estimulação do equilíbrio proteico muscular no pós-esforço<sup>4,65</sup>. Desse modo, o primeiro passo para a melhora do EPM é a escolha de proteínas consideradas de alta qualidade nutricional, como, por exemplo, a caseína, a *whey protein*, a albumina e a proteína da soja<sup>74,75</sup>.

Feito isso, qual seria a quantidade de proteína necessária para se otimizar a síntese proteica muscular após o exercício de força?

Mostrou-se que uma pequena dose de proteína (10 g), após o esforço, já é suficiente para estimular transitoriamente o anabolismo muscular. No entanto, há evidências de que a taxa de síntese proteica muscular máxima pode ser alcançada com um consumo em torno de 20 g de proteína (cerca de 8,5 g de aminoácidos essenciais), com aumento mínimo na oxidação de aminoácidos<sup>74,75</sup>.

Mas o que poderia ocorrer quando o consumo proteico pós-exercício for significativamente maior do que aquele suficiente para a síntese proteica máxima (i. e., 20 g)?

A resposta para essa questão parece se encontrar também na concentração sanguínea de aminoácidos essenciais<sup>65,76,77</sup>.

Foi observado que, após um período de latência de 30 a 35 min, a síntese proteica muscular responde rápida e transitoriamente ao aumento da disponibilidade sanguínea de aminoácidos, permanecendo elevada por 60 a 90 min, para em seguida diminuir, mesmo com uma continuada disponibilidade de aminoácidos no sangue<sup>76</sup>. Além disso, é interessante destacar que o estado de fosforilação da Akt e das proteínas da via do mTORC1, S6K1, 4EBP1 e eIF4E-eIF4G permanece elevado, mesmo algumas horas após a inibição na síntese proteica<sup>77</sup>.

Bohé *et al.*<sup>76</sup> sugeriram a existência de algum mecanismo metabólico de *feedback* que levaria à inibição da estimulação por aminoácidos sobre o processo de iniciação da síntese proteica muscular, sempre que o requerimento de substrato para síntese fosse excedido, refletindo uma condição a qual os autores consideraram estar em conformidade com o conceito *bag full state* (estado de “bolsa cheia”). O excesso de aminoácidos seria simplesmente oxidado, promovendo aumento nas concentrações de ureia plasmática<sup>65,76</sup>.

Segundo Rennie *et al.*<sup>65</sup>, haveria uma “dessensibilização do mecanismo que percebe e transmite a informação relativa à disponibilidade de aminoácidos”. Atherton *et al.*<sup>77</sup> supuseram que a redução na síntese proteica muscular estaria associada à indução da degradação de polipeptídeos recém-sintetizados, por uma via de degradação relacionada ao retículo endoplasmático. Para os autores, o aumento no estresse no retículo endoplasmático em resposta ao



excesso de suprimento de nutrientes induziria à fosforilação e ativação da cinase do retículo endoplasmático similar à PKR (*PKR-like endoplasmic reticulum kinase*), uma enzima associada ao retículo endoplasmático que é ativada em condições de estresse nessa organela.

De forma semelhante à GNC2, mencionada anteriormente, a PERK catalisa a hiperfosforilação da  $\alpha$ -subunidade do fator de iniciação eIF2, resultando na redução da formação do complexo de pré-iniciação 43S<sup>59</sup> (ver Figura 32.1). Com a diminuição na reunião desse complexo, haveria a degradação do filamento do mRNA recém-sintetizado e o retorno da síntese proteica aos níveis basais<sup>77</sup>.

É ainda interessante citar que, nesse estudo, Atherton *et al.*<sup>77</sup> verificaram a indução da fosforilação da PERK 180 min depois da ingestão, em bolo, de 48 g de *whey protein* quando as concentrações sanguíneas de aminoácidos ainda estavam elevadas.

### **Momento de ingestão da proteína: a importância do timing**

A oferta de aminoácidos e proteína imediatamente após o exercício parece proporcionar maiores benefícios nas adaptações do treinamento de força do que se postergar esta ingestão para horas após o treino<sup>78–80</sup>. Para Tipton *et al.*<sup>73</sup>, a presença ainda relativamente elevada no sangue de vasodilatadores e hormônios anabólicos, após o exercício, talvez contribua para essa melhor resposta do metabolismo muscular à ingestão nutricional, na primeira hora pós-esforço.

Estudos demonstraram, em indivíduos não treinados, que a suplementação de proteína (10 g) e carboidrato (7 a 8 g) imediatamente pós-exercício de força provocou maior síntese proteica (taxa de desaparecimento da fenilalanina), hipertrofia (área da secção transversal da fibra) e força muscular, em comparação com a suplementação quando administrada 2 ou 3 h após o esforço<sup>78,79</sup>.

Apesar disso, em vista das evidências de que o pico na taxa de síntese proteica ( $\geq 172\%$ ), no músculo não treinado, ocorre  $\geq 16$  h após o exercício de força<sup>18</sup>, poder-se-ia especular se o incremento que se segue na síntese, no período entre, por exemplo, 4 e 16 h pós-esforço<sup>18</sup>, não poderia compensar a possível desvantagem na redução nos níveis de vasodilatadores e/ou hormônios anabólicos, os quais estão elevados na primeira hora após o exercício<sup>73</sup>. Portanto, necessita-se ainda de estudos que comparem os efeitos do consumo proteico imediatamente após e várias horas depois (p. ex.,  $\geq 4$  h) do esforço, nas respostas anabólicas ao exercício e ao treinamento de força.

De qualquer modo, a oferta proteica imediatamente depois do exercício pode ser de crucial importância para indivíduos que já apresentam certo grau de adaptação ao treino de força, quando a resposta sintética ao exercício parece aumentar em amplitude, porém diminuir quanto à duração<sup>18</sup>.

Em trabalho de Cribb e Hayes<sup>80</sup>, indivíduos em treinamento de força (3 a 5 vezes/semana, durante, pelo menos, 6 meses) foram suplementados, durante 10 semanas, com *whey protein* (32 g), glicose (34,4 g) e creatina (5,6 g), imediatamente antes e logo depois do exercício (grupo PRÉ/PÓS) ou pela manhã, antes do desjejum, e à noite, antes de dormir (MAN/NOI). O treino era realizado entre 15 e 18 h. Os autores relataram melhor resposta com PRÉ/PÓS em relação à área da secção transversal da fibra de fibras tipo II; ao conteúdo de proteína contrátil; à massa corporal magra; e à força em 1 RM.

Na comparação entre os benefícios do consumo de proteína antes ou após o exercício, no anabolismo pós-esforço, os resultados são menos claros. Os dados contraditórios têm sido atribuídos a diferenças quanto ao protocolo da suplementação (momento da ingestão, quantidade

consumida e forma de administração do aminoácido, isto é, isolado ou proteína intacta) e, particularmente, ao método empregado para avaliação da síntese proteica muscular (equilíbrio de aminoácidos líquidos *versus* taxa sintética fracionada [TSF] de proteína muscular mista)<sup>81</sup>.

Vale ressaltar que o equilíbrio de aminoácidos consiste em uma medida indireta da síntese proteica muscular, visto que este método se fundamenta no estudo do comportamento cinético de aminoácidos marcados, no fluxo arterial e venoso do músculo. Já a determinação da TSF avalia, diretamente, a incorporação de aminoácidos enriquecidos nas principais frações de proteínas musculares (i. e., miofibrilar, sarcoplasmática e mitocondrial)<sup>81,82</sup>.

Em um estudo de Tipton *et al.*<sup>83</sup>, a suplementação de aminoácidos essenciais (6 g) e sacarose (36 g), em indivíduos fisicamente ativos, imediatamente antes do exercício de força, provocou maior síntese proteica (taxa de desaparecimento da fenilalanina) e EPM (equilíbrio da fenilalanina) em 1 h após o esforço (extensão de perna, dez séries de oito repetições a 80% 1 RM, com cerca de 45 a 50 min de duração), quando comparada com o consumo imediatamente depois. É interessante que, com o consumo antes, tanto a síntese quanto o EPM já estavam elevados durante a execução do exercício. A concentração arterial de fenilalanina estava significativamente durante o esforço e assim permaneceu por 2 h durante a recuperação.

No entanto, outras pesquisas não corroboraram esses resultados<sup>81,84</sup>.

Em um trabalho posterior, Tipton *et al.*<sup>84</sup> forneceram a indivíduos não treinados uma solução (300 mL) contendo 20 g de proteína intacta (*whey protein*), imediatamente antes ou 1 h depois (extensão de perna, dez séries de oito repetições a 80% 1 RM com cerca de 25 min de duração). Não foram encontradas diferenças significativas entre as respostas anabólicas (equilíbrio da fenilalanina) no pós-exercício, promovidas pelos consumos antes e depois do esforço, embora as concentrações sanguíneas de fenilalanina ainda estivessem significativamente elevadas, acima dos níveis basais, até 120 min de recuperação.

Recentemente, Fujita *et al.*<sup>81</sup> aplicaram, em indivíduos não treinados, um protocolo de exercício de força (extensão de perna, dez séries de dez repetições a 70% 1 RM, com cerca de 60 min de duração), em condições de jejum ou 1 h após a suplementação de aminoácidos essenciais e sacarose (0,35 g/kg de massa isenta de gordura, cerca de 18 g e 0,5 g/kg de massa isenta, cerca de 26 g, respectivamente). Como já era esperado para a resposta muscular ao consumo nutricional, no período de 1 h antes do exercício, a TSF muscular mista foi maior com a suplementação, comparada com os níveis basais e o jejum. Durante o exercício, a TSF retornou aos valores basais com a suplementação e atingiu níveis abaixo dos basais na condição de jejum. No entanto, se na condição de jejum a TSF se elevou de forma significativa acima dos níveis de repouso, nos períodos de 1 e 2 h após o esforço, com a suplementação, a TSF permaneceu nos valores basais durante 1 h depois do esforço, elevando-se significativamente acima do basal somente durante a segunda hora.

Vale destacar ainda, nesse último estudo, que o estado de fosforilação de Akt, S6K1 e 4E-BP1 se encontrava significativamente elevado, antes, logo após e em 1 e 2 h (apenas a S6K1) depois do exercício, com a suplementação, na comparação com 1 h antes do esforço; além disso, as concentrações sanguíneas de fenilalanina permaneciam ainda significativamente maiores, na comparação com jejum, durante e 1 h após o exercício. Contudo, no período de recuperação, o equilíbrio da fenilalanina já estava negativo 1 h após o esforço e a TSF não foi diferente do jejum.

Mas o que poderia explicar esse retardo na resposta da síntese proteica muscular após o exercício de força, associado à suplementação de aminoácidos e carboidrato antes do exercício,

se o ambiente metabólico e nutricional (i. e., a maquinaria da síntese e a disponibilidade de aminoácidos essenciais) estava aparentemente favorável a um incremento no anabolismo muscular?

A resposta parece levar, uma vez mais, ao fenômeno *bag full state*<sup>65,76,77</sup>. Conforme propuseram Fujita *et al.*<sup>81</sup>, “é possível que a grande ativação das vias de sinalização Akt/mTOR e da síntese proteica por meio da abundância de suprimento de aminoácidos e insulina (...) possa ter resultado em um parcial período refratário para a síntese proteica muscular após o exercício”.

Portanto, os resultados do estudo mencionado<sup>81</sup> demonstraram que, embora a suplementação de proteína pré-esforço possa proporcionar relativo benefício durante o exercício, a ingestão proteica após o esforço parece favorecer mais efetivamente o EPM no período inicial da recuperação.

Contudo, recente pesquisa relatou que a ingestão de suplemento com hidrolisado de caseína (0,15 g/kg/h, cerca de 10 g) e glicose e maltodextrina (0,15 g/kg/h, cerca de 10 g), durante 2 h de exercício de força, resultou em maior TSF, durante o esforço, em comparação com o consumo de somente carboidrato<sup>85</sup>.

Em conjunto, as evidências<sup>81,85</sup> parecem demonstrar que o consumo nutricional durante o esforço é capaz de reverter o efeito inibidor na síntese proteica muscular durante o exercício. Além disso, vale destacar que, no trabalho de Beelen *et al.*<sup>85</sup>, a diferença entre os tratamentos foi significativa apenas quando a TSF foi calculada com base no enriquecimento plasmático com fenilalanina marcada, mas não com o enriquecimento intracelular muscular, o que parece estar de acordo com a ideia de que a estimulação da síntese proteica no músculo esquelético seja modulada pela disponibilidade extracelular, e não pela intramuscular, de aminoácidos essenciais<sup>65,72</sup>.

Não obstante, seria interessante conhecer se o efeito positivo, no anabolismo muscular, com consumo de proteína durante o exercício poderia ser logo secundado pelo da suplementação imediatamente após o esforço, visto que, no primeiro, os 20 g de proteína seriam ingeridos de forma fracionada (duas vezes de 10 g), o que poderia não ser suficiente para sinalizar para a síntese proteica máxima, mas, provavelmente, também não levaria ao *bag full state*<sup>76,77</sup>. Talvez, uma boa estratégia para se otimizar a síntese durante o esforço com menor ingestão de proteína fosse a adição de leucina na suplementação.

Há evidências que apoiam a ideia de que o efeito da suplementação de proteína, após o exercício de força, em quantidade inferior àquela necessária para a estimulação máxima da síntese proteica muscular, possa ser otimizado com o enriquecimento da proteína com leucina.

Koopman *et al.*<sup>86</sup> suplementaram indivíduos não treinados com soluções de: (1) *whey protein* hidrolisado (0,2 g/kg/h; cerca de 15 g), glicose e maltodextrina (0,3 g/kg/h; cerca de 22 g) e leucina (0,1 g/kg/h; cerca de 7 g) (WCL); (2) *whey protein* hidrolisado (0,2 g/kg/h) e glicose e maltodextrina (0,3 g/kg/h; 50% de cada) (WC); ou (3) glicose e maltodextrina (0,3 g/kg/h; 50% de cada) (C). As bebidas foram fornecidas em dose de 3 mL/kg, a cada 30 min, durante 6 h após o exercício de força. A TSF de proteína muscular mista foi maior em WCL comparada com C, ao passo que WC apresentou um valor intermediário (não significativo) entre os outros dois tratamentos.

De qualquer modo, em conjunto, os resultados desses estudos mostram claramente o marcante controle que a ingestão de aminoácidos e proteína exerce sobre o metabolismo proteico muscular, tanto em repouso quanto em combinação com o exercício de força<sup>72,75,77,81,83–86</sup>.

## Propriedades digestórias da proteína

As propriedades de digestão e absorção da proteína ingerida após o exercício devem também ser consideradas<sup>12,28,74,87</sup>. Nesse sentido, o tipo da proteína, isto é, lenta (p. ex., caseína e albumina) ou rápida (p. ex., *whey protein* e proteína da soja), pode determinar efeitos diferenciados no padrão cinético e no destino metabólico de aminoácidos específicos<sup>28,74,87</sup>, influenciando, assim, a concentração de aminoácidos disponível no *pool* extracelular sujeito à percepção por sensores de aminoácidos situados no sarcolema<sup>65,72</sup>.

Estudos sugerem diferenças na síntese proteica e no ganho de massa e força muscular, entre os consumos de proteínas lentas ou rápidas após o exercício<sup>86–88</sup>.

Tang *et al.*<sup>87</sup> compararam o efeito da suplementação de *whey protein* (21,4 g), caseína (21,9 g) ou proteína da soja (22,2 g), imediatamente após o exercício de força, no aumento na TSF, em 180 min de recuperação. Segundo os autores, com a intenção de maximizar a síntese proteica muscular, a dose fornecida de cada proteína continha cerca de 10 g de aminoácidos essenciais. Verificou-se que a resposta da TSF foi maior com a *whey protein*, em relação à proteína da soja e a caseína. O efeito da caseína também foi menor em comparação com o da proteína da soja.

Inicialmente, o estudo<sup>87</sup> sugere que o efeito máximo da ingestão de uma proteína lenta no anabolismo proteico muscular após o exercício de força é ultrapassado pelo de proteínas rápidas, já que os três tipos de proteínas foram intencionalmente fornecidos em quantidades suficientes para a maximização da síntese (i. e., cerca de 22 g ou cerca de 10 g aminoácidos essenciais).

Esse fato poderia ser em parte explicado, por exemplo, pela menor habilidade de proteínas lentas em elevarem os níveis sanguíneos de aminoácidos essenciais até a concentração necessária para a ativação máxima do aparato sintético<sup>67,74,75,87</sup>, por meio de mecanismos associados à sinalização por nutrientes<sup>65,72</sup>.

No entanto, o que justificaria a melhor resposta com a *whey protein* em relação à proteína da soja, já que ambas apresentam rápida cinética de digestão e absorção?

Comparando essas duas proteínas, logo ressalta um claro diferencial: o teor de leucina<sup>89</sup>. Em razão dos possíveis efeitos modulatórios da leucina e, talvez, exclusivos deste aminoácido, sobre mecanismos de sinalização para síntese proteica<sup>59,62,65,66,89</sup>, Tang *et al.*<sup>89</sup> propuseram que um limiar de “gatilho” crítico de aminoácidos essenciais, em especial a leucina (“gatilho de leucina”), deve ser atingido no sangue antes que a síntese proteica muscular seja estimulada ao máximo; porém, este limiar não foi alcançado pela proteína da soja, embora esta tenha sido consumida em quantidade supostamente suficiente para induzir ao máximo a síntese proteica muscular.

O conceito do “gatilho de leucina”<sup>74,89</sup> poderia, portanto, não somente explicar as diferenças entre os efeitos da *whey protein* e da proteína da soja, como também sugerir outra consideração: o estímulo máximo na síntese proteica muscular induzido pela ingestão de uma proteína, após o exercício de força, está associado não somente à quantidade consumida (p. ex., cerca de 20 g) e/ou seu conteúdo de aminoácidos essenciais (p. ex., 8,5 a 10 g)<sup>74,75,89</sup>, mas, primariamente, ao seu teor de leucina<sup>74,89</sup>. Nesse sentido, a suplementação de *whey protein* empregada por Tang *et al.*<sup>87</sup> parece ter preenchido todos os requisitos.

Entretanto, o efeito da suplementação pós-esforço com uma proteína rápida, mas em quantidade menor que aquela necessária para a estimulação máxima da síntese proteica muscular (i. e., < 20 g)<sup>74,75,89</sup>, parece ser melhorado com a adição de leucina à proteína, conforme sugeriram os resultados do estudo Koopman *et al.*<sup>86</sup>, citado no tópico anterior (*Momento de ingestão da proteína: a importância do timing*).

Nesse trabalho<sup>86</sup>, a suplementação pós-esforço de solução contendo 15 g de *whey protein*, 22 g de carboidrato e 7 g de leucina resultou em TSF significativamente maior, em comparação com a ingestão de somente carboidrato; no entanto, este efeito não foi observado quando a solução de proteína e carboidrato não foi adicionada à leucina.

É importante assinalar que o efeito do consumo de proteínas rápidas e/ou lentas, por meio de alimentos, no anabolismo muscular em resposta ao exercício de força pode ser diferenciado daquele observado quando estas proteínas são ingeridas isoladamente. Estudos demonstram maior resposta na síntese proteica (TSF) e maior aumento na área da secção transversal de fibras de tipo I e tipo II, com o consumo de leite (cerca de 18 g de proteína), comparado com proteína da soja, imediatamente e 1 h após o esforço<sup>89,90</sup>.

Nesse sentido, é provável que o alimento *per se* possa oferecer outras propriedades funcionais além daquelas mostradas por proteínas isoladas, que possam beneficiar o EPM e a resposta hipertrófica. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar o impacto do consumo de alimentos ricos em proteína nas respostas musculares ao exercício e treinamento de força.

### **Driblando o bag full state**

Diversas pesquisas sugerem que elevados consumos proteicos (p. ex., > 20 g) e/ou reiteradas suplementações de proteína (< 180 min) após o exercício de força, provavelmente, pareçam não proporcionar vantagem adicional ao EPM<sup>65,74-77</sup>; mas, ao contrário, induzem transitoriamente a diminuição na síntese proteica muscular, independentemente da elevada sinalização celular, induzida pelo esforço e/ou a própria ingestão nutricional<sup>7,77</sup>. Além disso, essas condutas nutricionais certamente representam maior oxidação de aminoácidos, além de um desperdício de dinheiro, é claro<sup>65,76</sup>.

Dessa forma, parece que a melhor manobra para se evitar/atenuar o *bag full state*<sup>76,77</sup> e, assim, otimizar o anabolismo muscular de forma mais efetiva, contínua e econômica, é se evitar uma suplementação > 20 g de proteína na estratégia imediatamente após o treino de força<sup>74,75</sup>. Nos consumos subsequentes, deve-se procurar manter um padrão fracionado de ingestão proteica, como, por exemplo, a cada 3 a 4 h<sup>65,76</sup>.

Ainda a respeito ao fracionamento do consumo proteico, no período de recuperação é importante também considerar o *time course* da síntese proteica após o exercício, conforme o estado de treinamento do indivíduo para o programa de exercícios de força que este segue<sup>18,19</sup>. Nesse sentido, entende-se que quanto mais treinado o indivíduo estiver em relação ao exercício, mais limitado será o *time course* do anabolismo muscular<sup>18</sup> e menor será o período de oportunidades para a otimização do EPM no pós-esforço.

Nas refeições após 4 h de recuperação, particularmente em treinados, o consumo de menores quantidades de proteína (p. ex., 10 a 15 g)<sup>75,86</sup> talvez possa ser uma boa manobra para se “driblar” o *bag full state*, uma vez que a melhora na resposta da síntese proteica induzida pelo exercício provavelmente já comece a declinar a partir desse momento<sup>18</sup>.

Caso seja necessário utilizar fórmulas definidas (hipercalóricos etc.) em algumas refeições ao longo do dia, vale lembrar que a mistura de proteínas rápidas e lentas pode ser mais interessante, para esses momentos, do que a ingestão de apenas proteínas rápidas<sup>26</sup>: as proteínas rápidas, em razão de sua habilidade em elevar prontamente as concentrações sanguíneas de aminoácidos<sup>87,88</sup>, talvez, por outro lado, induzam mais precocemente o *bag full state*<sup>76,77</sup>, em especial quando ingeridas em grandes quantidades. Optar por fórmulas definidas com bom teor de leucina pode ser



uma ótima maneira de se conseguir manter uma satisfatória taxa de síntese, mesmo com consumos de proteína  $< 20 \text{ g}^{86}$ .

Por fim, é importante ressaltar que todo o consumo proteico que compõe as estratégias associadas ao treinamento de força deve fazer parte de um planejamento dietético, de modo que a ingestão proteica diária não ultrapasse as recomendações diárias<sup>9,10,14,23</sup>.

Contudo, vale lembrar, mais uma vez, a conclusão dos eminentes pesquisadores Tipton e Wolfe<sup>12</sup> de que a modulação do EPM no pós-esforço e da hipertrofia muscular por ingestão nutricional é muito mais complexa do que a simples quantificação da ingestão proteica diária. Ou seja, é fundamental que a proteína suplementar, na dieta hipertrófica seja distribuída ao longo do dia, estrategicamente e com critério científico, de modo a se otimizar o papel deste macronutriente nas respostas ao treinamento e não, simplesmente, incrementar o catabolismo hepático de aminoácidos, em razão de um consumo excessivo e desnecessário<sup>65,76</sup>.

## ■ Qual a importância da suplementação de carboidrato para o equilíbrio proteico muscular pós-exercício de força?

Estudos relatam que a hiperinsulinemia e os aminoácidos, quando juntos, podem exercer um efeito aditivo no equilíbrio proteico muscular após o exercício de força<sup>63,64</sup>.

Entretanto, recentes evidências sugerem que a importância da coingestão de carboidrato e proteína para a otimização do EPM, após o exercício de força, necessita ser ainda mais esclarecida.

Demonstrou-se que a elevação da insulina plasmática em resposta a um consumo proteico em quantidade suficiente para estimular ao máximo o anabolismo muscular (p. ex., 20 g) já é necessária tanto para a maximização da síntese induzida por aminoácidos quanto para a redução no catabolismo muscular<sup>67</sup>.

Staples *et al.*<sup>67</sup> verificaram semelhantes taxas de síntese proteica muscular mista e de degradação proteica muscular, no pós-exercício, com a suplementação de 25 g de *whey protein* ou 25 g de *whey protein* e 50 g de maltodextrina, imediatamente após o exercício de força.

Todavia, a importância da hiperinsulinemia para o EPM não deve ser totalmente descartada. Vale lembrar que a insulina aumenta o fluxo sanguíneo estimulado pelo exercício e incrementa a captação muscular de aminoácidos<sup>67,69</sup>. Nesse sentido, a insulina poderia oferecer maior contribuição para a regulação da síntese proteica muscular, além do seu papel meramente permissivo, particularmente quando a quantidade de proteína/leucina ingerida não for suficiente para elevar as concentrações sanguíneas de aminoácidos/leucina necessárias para a ativação máxima da síntese proteica<sup>67</sup>.

Em um estudo de Miller *et al.*<sup>69</sup>, por exemplo, voluntários consumiram soluções contendo: (1) aminoácidos (0,087 g/kg, 6 g) e glicose (0,5 g/kg, 35 g) – MIX; (2) aminoácidos (0,087 g/kg, 6 g) – Aa; e (3) glicose (0,5 g/kg, 35 g) – G; 1 e 2 h após o exercício de força. A mistura de aminoácidos era constituída de 50% de essenciais e 50% de não essenciais. Comparada com G, a síntese proteica (taxa de desaparecimento da fenilalanina) foi maior 1 e 2 h pós-exercício, com MIX e Aa. Três horas depois do esforço, a síntese proteica já havia retornado aos valores basais com Aa, porém estava ainda significativamente mais elevada em MIX, em comparação com G. Além disso, a área sob a curva para a captação muscular de aminoácidos em 3 h de recuperação foi maior em MIX, em relação a G, ao passo que em Aa este valor foi intermediário entre MIX e



G. Adicionalmente, a captação muscular de aminoácidos foi melhor (não significativa) 3 h após o exercício, com MIX e C, em relação a Aa, sugerindo, segundo os autores, que a ação máxima da insulina na captação de aminoácidos tenha sido posterior ao pico de concentração plasmática deste hormônio.

Finalmente, é importante considerar que o impacto da ingestão de carboidrato pós-esforço, na resposta hipertrófica ao treinamento de força, provavelmente resulte da interação de diversos mecanismos, além da sua relativa influência, via insulina, nos processos sintéticos e de degradação proteica muscular. Dentre esses mecanismos estariam, por exemplo, a modulação do cortisol e o início do restabelecimento da ótima capacidade de treinamento, por meio da recuperação dos estoques de glicogênio muscular<sup>25</sup>, o que pode ser particularmente importante para aquele que executará outro treino (p. ex., lutas, futebol) no mesmo dia.

Portanto, os benefícios do consumo de carboidrato após o exercício de força para a manutenção/recuperação da glicemia – o que não necessariamente implica hiperinsulinemia – talvez sejam mais bem percebidos nas adaptações musculares ao treinamento e não aguda e transitoriamente no EPM.

## ► Considerações finais

Quando o treinamento de força tem como principal objetivo o aumento da massa muscular, ajustes dietéticos devem ser criteriosamente efetuados a fim de se maximizar o estímulo anabólico do exercício.

O maior decurso na resposta sintética proteica muscular após o esforço parece justificar as maiores necessidades do consumo diário de proteínas, em indivíduos iniciantes em um programa de treinamento de força, quando comparados com aqueles bem treinados; todavia, a oferta energética também exerce importante influência nos requerimentos proteicos do indivíduo, independentemente do seu estado de treinamento.

O carboidrato desempenha relevantes papéis na res-posta hipertrófica e no desempenho em exercícios de força; um consumo diário moderado deste nutriente parece ser suficiente para as necessidades do treinamento hipertrófico.

Os lipídios dietéticos desempenham especiais funções para treinamento de força, tais como a síntese de hormônios anabólicos e a modulação de mecanismos de sinalização celular e de processos inflamatórios. O adequado consumo de ácidos graxos essenciais é de particular relevância para esses dois últimos eventos, no músculo esquelético.

É provável que o treinamento de força promova maior utilização de tipos específicos de vitaminas e minerais, especialmente os envolvidos com o metabolismo energético anaeróbico, a síntese proteica e os sistemas imunológico e antioxidante. O consumo de uma dieta variada e equilibrada parece ser suficiente para o atendimento dessa demanda.

Juntamente com sua importância para a saúde em geral, o adequado estado de hidratação é de grande valor para o indivíduo em treinamento de força. Além de exercer um impacto negativo no ganho muscular devido à desidratação da célula, a inadequada ingestão hídrica pode também prejudicar a excreção de metabólitos.

A ingestão de proteína após o exercício de força consiste em prática estratégia nutricional para a otimização do equilíbrio proteico muscular; esta simples manobra pode favorecer significativamente a massa e a força musculares.

Nesse sentido, torna-se, portanto, evidente a importância da ingestão nutricional para a otimização de benefícios musculares proporcionados pelo treinamento de força.

## ► Referências bibliográficas

1. Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força muscular. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 1999 (247 p.).
2. Maughan R, Gleeson M, Greenhaff PL. Bioquímica do exercício. São Paulo: Manole; 2000 (242 p.).
3. Ahtiainen JP, Pakarinen A, Alen M et al. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89:555-63.
4. Volek JS. Influence of nutrition on responses to resistance training. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:689-96.
5. Kleiner SM, Greenwood-Robinson M. Nutrição para o treinamento de força. São Paulo: Manole; 2002 (241 p.).
6. Drummond MJ, Dreyer HC, Fry CS et al. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *J Appl Physiol*. 2009;106:1374-84.
7. Hornberger TA, Esser KA. Mechanotransduction and the regulation of protein synthesis in skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*. 2004;63:331-5.
8. Avruch J, Long X, Ortiz-Vega S et al. Amino acid regulation of TOR complex 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:592-602.
9. Lemon PW, Tarnopolsky MA, MacDougall JD et al. Protein requirements and muscle mass/strength changes during intensive training in novice bodybuilders. *J Appl Physiol*. 1992;73:767-75.
10. Tarnopolsky MA, MacDougall JD, Atkinson SA. Influence of protein intake and training status on nitrogen balance and lean body mass. *J Appl Physiol*. 1988;64:187-93.
11. Phillips SM. Protein requirements and supplementation in strength sports. *Nutrition*. 2004;20:689-95.
12. Tipton KD, Wolfe RR. Protein and amino acids for athletes. *J Sports Sci*. 2004;22:65-79.
13. Phillips SM. Dietary protein for athletes: from requirements to metabolic advantage. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006;31:647-54.
14. American College of Sports Medicine; American Dietetic Association; Dietitians of Canada. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:709-31.
15. Seynnes OR, De Boer M, Narici MV. Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. *J Appl Physiol*. 2007;102:368-73.
16. Phillips SM, Tipton KD, Ferrando AA et al. Resistance training reduces the acute exercise-induced increase in muscle protein turnover. *Am J Physiol*. 1999;276:118-24.
17. Phillips SM, Parise G, Roy BD et al. Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80:1045-53.
18. Tang JE, Perco JG, Moore DR et al. Resistance training alters the response of fed state mixed muscle protein synthesis in young men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294:172-8.
19. Miller BF, Olesen JL, Hansen M et al. Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Appl Physiol*. 2005;567:1021-38.
20. Chesley A, MacDougall JD, Tarnopolsky MA et al. Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise. *J Appl Physiol*. 1992;73:1383-8.
21. MacDougall JD, Gibala MJ, Tarnopolsky MA et al. The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise. *Can J Appl Physiol*. 1995;20:480-6.
22. Moore DR, Del Bel NC, Nizi KI et al. Resistance training reduces fasted- and fed state leucine turnover and

- increases dietary nitrogen retention in previously untrained young men. *J Nutr.* 2007;137:985-91.
23. Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T et al. International Society of Sports Nutrition position stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007;4.
  24. Hoffman JR, Ratamess NA, Kang J et al. Effect of protein intake on strength, body composition and endocrine changes in strength/power athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 2006;3:12-8.
  25. Oliveira PV, Baptista L, Moreira F et al. Correlação entre a suplementação de proteína e carboidrato e variáveis antropométricas e de força em indivíduos submetidos a um programa de treinamento com pesos. *Rev Bras Med Esporte.* 2006;12:51-5.
  26. Kerksick CM, Rasmussen CJ, Lancaster SL et al. The effects of protein and amino acid supplementation on performance and training adaptations during ten weeks of resistance training. *J Strength Cond Res.* 2006;20:643-53.
  27. Burke DG, Chilibeck PD, Davidson KS et al. The effect of whey protein supplementation with and without creatine monohydrate combined with resistance training on lean tissue mass and muscle strength. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001;11:349-64.
  28. Wilson J, Wilson GJ. Contemporary issues in protein requirements and consumption for resistance trained athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 2006;3:7-27.
  29. Steen SN. Precontest strategies of a male bodybuilder. *Int J Sport Nutr.* 1991;1:69-78.
  30. Vega F, Jackson RT. Dietary habits of bodybuilders and other regular exercisers. *Nutr Res.* 1996;16:3-10.
  31. Lambert CP, Frank LL, Evans WJ. Macronutrient considerations for the sport of bodybuilding. *Sports Med.* 2004;34:317-27.
  32. Walberg JL, Leidy MK, Sturgill DJ et al. Macronutrient content of a hypoenergy diet affects nitrogen retention and muscle function in weight lifters. *Int J Sports Med.* 1988;9:261-6.
  33. Todd KS, Butterfield GE, Calloway DH. Nitrogen balance in men with adequate and deficient energy intake at three levels of work. *J Nutr.* 1984;114:2107-18.
  34. Forbes GB. Hormonal response to overfeeding. *Am J Clin Nutr.* 1989;49.
  35. Rozenek R, Ward P, Long S et al. Effects of high-calorie supplements on body composition and muscular strength following resistance training. *J Sports Med Phys Fitness.* 2002;42:3401-7.
  36. Mettler S, Mitchell N, Tipton KD. Increased protein intake reduces lean body mass loss during weight loss in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:326-37.
  37. Volek JS, Forsythe CE, Kraemer WJ. Nutritional aspects of women strength athletes. *Br J Sports Med.* 2006;40:742-8.
  38. Van Zant RS, Conway JM, Seale JL. A moderate carbohydrate and fat diet does not impair strength performance in moderately trained males. *J Sports Med Phys Fitness.* 2002;42:31-7.
  39. Dipla K, Makri M, Zafeiridis A et al. An isoenergetic high-protein, moderate-fat diet does not compromise strength and fatigue during resistance exercise in women. *Br J Nutr.* 2008;100:283-6.
  40. Stevenson E, Williams C, Nute M. The influence of the glycaemic index of breakfast and lunch on substrate utilization during the postprandial periods and subsequent exercise. *Br J Nutr.* 2005;93:885-93.
  41. Galgani J, Aguirre C, Díaz E. Acute effect of meal glycemic index and glycemic load on blood glucose and insulin responses in humans. *Nutr J.* 2006;5:22.
  42. Stevenson EJ, Williams C, Mash LE et al. Influence of high-carbohydrate mixed meals with different glycemic indexes on substrate utilization during subsequent exercise in women. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:354-60.
  43. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA et al. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1997;82:49-54.
  44. Hurtado de Catalfo GE, de Alaniz MJ, Marra CA. Dietary lipids modify redox homeostasis and steroidogenic

- status in rat testis. *Nutrition*. 2008;24:717-26.
45. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and athletics. *Curr Sports Med Rep*. 2007;6:230-6.
46. Bondensen BA, Mills ST, Kegley KM et al. The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:475-83.
47. Roberts MD. Effects of arachidonic acid supplementation on training adaptations in resistance-trained males. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007;4.
48. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS et al. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1526-35.
49. Andersson A, Nälsén C, Tengblad S. et al. Fatty acid composition of skeletal muscle reflects dietary fat composition in humans. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1222-9.
50. Sohal PS, Baracos VE, Clandinin MT. Dietary omega 3 fatty acid alters prostaglandin synthesis, glucose transport and protein turnover in skeletal muscle of health and diabetic rats. *Biochem J*. 1992;286:405-11.
51. Sebokova E, Garg ML, Wierzbicki A et al. Alteration of the lipid composition of rat testicular plasma membranes by dietary (n-3) fatty acids changes the responsiveness of Leydig cells and testosterone synthesis. *J Nutr*. 1990;120:610-8.
52. Helge WJ, Therkildsen KJ, Jørgensen TB et al. Eccentric contractions affect muscle membrane phospholipid fatty acid composition in rats. *Exp Physiol*. 2001;86:599-604.
53. Mundie TG, Hare B. Effects of resistance exercise on plasma, erythrocyte, and urine Zn. *Biol Trace Elem Res*. 2001;79:23-8.
54. Lukaski HC. Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:954-65.
55. Rubin MA, Miller JP, Ryan AS et al. Acute and chronic resistive exercise increase urinary chromium excretion in men as measured with an enriched chromium stable isotope. *J Nutr*. 1998;128:73-8.
56. Antolic A, Harrison R, Farlinger C et al. Effect of extracellular osmolality on cell volume and resting metabolism in mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:1994-2000.
57. Wang X, Proud CG. mTORC1 signaling: what we still don't know. *J Mol Cell Biol*. 2010;1:16.
58. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*. 2002;296:1655-7.
59. Kimball SR, Jefferson LS. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:500-7.
60. Glover EI, Oates BR, Tang JE et al. Resistance exercise decreases eIF2Bepsilon phosphorylation and potentiates the feeding-induced stimulation of p70S6K1 and rpS6 in young men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295:604-10.
61. Stipanuk MH. Leucine and protein synthesis: mTOR and beyond. *Nutr Rev*. 2007;65:122-9.
62. Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J Nutr*. 2006;136:227-31.
63. Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:392-400.
64. Greiwe JS, Kwon G, McDaniel ML et al. Leucine and insulin activate p70 S6 kinase through different pathways in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:466-71.
65. Rennie MJ, Bohé J, Smith K et al. Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle. *J Nutr*. 2006;136:264-8.
66. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR et al. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation. *J Nutr*. 2000;130:139-45.

67. Staples AW, Burd NA, West DW et al. Carbohydrate does not augment exercise-induced protein accretion *versus* protein alone. *Med Sci Sports Exerc.* 2011, Jul;43(7):1154-61.
68. Greenhaff PL, Karagounis LG, Peirce N et al. Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:595-604.
69. Miller SL, Tipton KD, Chinkes DL et al. Independent and combined effects of amino acids and glucose after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:449-55.
70. Tipton KD, Borsheim E, Wolf SE et al. Acute response of net muscle protein balance reflects 24-h balance after exercise and amino acid ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:76-89.
71. Wolfe RR. Protein supplements and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:551-7.
72. Bohé J, Low A, Wolfe RR et al. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol.* 2003;552:315-24.
73. Tipton KD, Ferrando AA, Phillips SM et al. Postexercise net protein synthesis in human muscle from orally administered amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1999;276:628-34.
74. Tang JE, Phillips SM. Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:66-71.
75. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL. et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Protein supplements and exercise. Am J Clin Nutr.* 2009;89:161-8.
76. Bohé J, Low JF, Wolfe RR et al. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids. *J Physiol.* 2009;532:575-9.
77. Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW 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;92:1080-8.
78. Esmarck B, Andersen JL, Olsen S et al. Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol.* 2001;15:301-11.
79. Levenhagen DK, Gresham JD, Carlson MG et al. Postexercise nutrient intake timing in humans is critical to recovery of leg glucose and protein homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:982-93.
80. Cribb PJ, Hayes A. Effects of supplement timing and resistance exercise on skeletal muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:1915-8.
81. Fujita S, Dreyer HC, Drummond MJ et al. Essential amino acid and carbohydrate ingestion before resistance exercise does not enhance postexercise muscle protein synthesis. *J Appl Physiol.* 2009;106:1730-9.
82. Moore DR, Tang JE, Burd NA et al. Differential stimulation of myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis with protein ingestion at rest and after resistance exercise. *J Physiol.* 2009;587:897-904.
83. Tipton KD, Rasmussen BB, Miller SL et al. Timing of amino acid-carbohydrate ingestion alters anabolic response of muscle to resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:197-206.
84. Tipton KD, Elliott TA, Cree MG et al. Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:71-6.
85. Beelen M, Koopman R, Gijzen AP et al. Protein coingestion stimulates muscle protein synthesis during resistance-type exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:70-7.
86. Koopman R, Wagenmakers AJ, Manders RJ et al. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis *in vivo* in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:645-53.
87. Tang JE, Moore DR, Kujbida GW et al. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *J Appl Physiol.*

2009;107:987-92.

88. Cribb PJ, Williams AD, Carey MF et al. The effect of whey isolate and resistance training on strength, body composition, and plasma glutamine. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;5:494-509.
89. Wilkinson SB, Tarnopolsky MA, MacDonald MJ et al. Consumption of fluid skim milk promotes greater muscle protein accretion after resistance exercise than does consumption of an isonitrogenous and isoenergetic soy-protein beverage. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1031-40.
90. Phillips SM, Hartman WJ, Wilkinson SB. Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men. *J Am J Clin Nutr.* 2005;24:134-9.





## Natação

Valéria Paschoal e Viviane Sant'Anna



### ► Recomendações nutricionais e ingestão dietética

O estabelecimento de recomendações nutricionais específicas para atletas e a adequação do consumo energético e nutricional são essenciais para a manutenção/melhora da *performance*, da composição corporal e da saúde desses indivíduos. A baixa ingestão de energia pode resultar em fornecimento insuficiente de importantes nutrientes relacionados ao metabolismo energético, à reparação tecidual, ao sistema antioxidante e à resposta imunológica<sup>1</sup>.

Vários pesquisadores, estudando profundamente as necessidades nutricionais dos nadadores, recomendam uma dieta pobre em lipídio (20 a 25% do valor calórico total [VCT]), rica em carboidrato (60 a 70% do VCT), com quantidade adequada de proteína (10 a 15% do VCT) e variada qualitativamente, para alcançar as recomendações de micronutrientes<sup>2,3</sup>.

Tal padrão dietético com predominância da ingestão de carboidratos é fundamental, visto que os nadadores treinam geralmente 2 vezes/dia em alta intensidade, totalizando de 9.000 a 16.450 m, durante 2 a 4 h<sup>4</sup>. Esse treinamento intervalado em intensidades de 65 a 100% do consumo máximo de oxigênio é comum e reduz os estoques de glicogênio muscular<sup>5-7</sup>. A depleção dos estoques de glicogênio e a diminuição da glicose sanguínea durante esse exercício pode dificultar a ressíntese de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) no músculo, afetando a habilidade para sustentar a *performance* em alta intensidade<sup>8</sup>. A depleção de carboidratos pode aumentar a percepção de fadiga, o que pode levar à incoordenação motora, diminuição da concentração,

redução da capacidade de treinamento e da *performance* do nadador durante os treinos e competições<sup>9-11</sup>.

Para Wein<sup>12</sup>, uma dieta rica em carboidratos complexos, moderada em gorduras e adequada em proteínas pode aumentar os estoques de glicogênio. Assim como Lima-Silva *et al.*<sup>8</sup>, ao citarem que uma dieta rica em carboidratos (cerca de 80% do valor energético total) com alto teor de glicose após o exercício prolongado deveria ser aplicada para a ressíntese mais efetiva do glicogênio muscular e recuperação do atleta.

No entanto, os estudos demonstram que o hábito alimentar dos nadadores de alto nível, tanto internacionais como nacionais, não respeita as recomendações estabelecidas pelos cientistas<sup>13-15</sup>.

Um estudo realizado por Kabasakalis *et al.*<sup>16</sup> avaliou as ingestões de macro e micronutrientes de nove nadadores jovens saudáveis (quatro homens e cinco mulheres); verificou-se que não ajustam a necessidade energética com o estresse do treino. Observou-se também que as ingestões de carboidratos foram de 4 g/kg de peso corporal para as mulheres (39% do VCT) e de 4,4 g/kg de peso corporal para os homens (45% do VCT). Já o consumo de lipídios das mulheres foi de 16% de gorduras saturadas, 15% de gorduras monoinsaturadas e cerca de 5% de gorduras poli-insaturadas. Para os homens, esse consumo foi de 19, 18 e 5%, respectivamente. Em relação às proteínas, tanto os homens como as mulheres consumiram 18% do valor energético total da dieta. A ingestão de fibras foi de  $23 \pm 4$  g para os homens e de  $21 \pm 7$  g para as mulheres. E o consumo de colesterol foi de  $480 \pm 184$  mg para os homens e de  $228 \pm 85$  mg para as mulheres.

No que se refere à ingestão calórica, Hoogenboom *et al.*<sup>17</sup>, analisando 85 nadadores, verificaram que a média de ingestão calórica foi de 3.229,1 kcal por dia, e 95% não atingiram a recomendação de ingestão dietética para os três macronutrientes.

O Quadro 33.1 apresenta uma síntese descritiva de alguns dos estudos que investigaram o consumo dietético de nadadores.

## ► Macronutrientes

### ■ Carboidratos

Quanto à ingestão de carboidratos, os nutricionistas esportivos<sup>24,25</sup> e os fisiologistas do exercício<sup>25,26</sup> recomendam ingestão ao redor de 60 a 70% do VCT como calorias provenientes dos carboidratos, ou de 8 a 10 g de carboidratos/kg de peso/dia.

Hoogenboom *et al.*<sup>17</sup> verificaram em seu estudo que, dos 85 nadadores avaliados, 84,71% não atingiram a recomendação dietética diária para carboidrato, sendo que 72,9% ingeriram acima do recomendado e 11,8%, abaixo.

Outro estudo relacionou o nível de treino dos nadadores à necessidade de carboidratos; para 1 h de treino por dia, por exemplo, recomenda-se a ingestão de 6 a 7 g de carboidrato/kg de peso corporal; para 2 h de treino, cerca de 8 g do nutriente/kg de peso; para 3 h, aproximadamente 10 g/kg de peso; e para mais de 4 h de treino diário, de 12 a 13 g de carboidrato/kg de peso corporal<sup>12</sup>.

No estudo de Paschoal e Amancio<sup>14</sup>, a mediana do percentual calórico proveniente dos carboidratos foi de 56,19%, valor inferior ao recomendado. Além disso, analisando a ingestão média de 7,13 g de carboidratos/kg de peso corporal, verifica-se que 75% dos nadadores apresentaram ingestão inadequada, ou seja, abaixo do recomendado.

Cade *et al.*<sup>27</sup> estudaram o time de natação da Universidade da Flórida para determinar se há evidências de degradação muscular induzida pela ingestão inadequada de carboidratos durante o exercício. Foi utilizada nesse estudo, além da intervenção dietética, a reposição de fluidos com o objetivo de acelerar o índice de recuperação muscular entre e durante as sessões de treinamento. O menor aumento da creatinocinase imediatamente após o exercício e 24 h após o término deste ocorreu nos nadadores suplementados com uma solução de glicose a 16%. Os resultados sugerem que essa solução, ingerida antes e durante o exercício, protege o músculo da degeneração induzida pelo exercício. Isso é seguramente verdade porque a proteólise é reduzida pela reposição de carboidratos<sup>28</sup>.

Considerando o grande gasto calórico associado ao treinamento da natação, a ingestão inadequada de carboidratos pode, potencialmente, promover um impacto no armazenamento de glicogênio nos músculos e no fígado, reduzindo a capacidade de treinamento e a *performance* do nadador em competições<sup>29</sup>. O mecanismo sugerido para esse efeito é o aumento dos estoques de glicogênio muscular antes de se iniciar o treinamento, retardando a fadiga muscular em treinos superiores a 90 min. Apesar de outros fatores estarem envolvidos, estoques de glicogênio muscular limitam a *performance* em exercícios de intensidades entre 65 e 85% do consumo máximo de oxigênio<sup>30,31</sup>. Há uma forte relação positiva entre a concentração de glicogênio muscular pré-exercício e a duração do exercício, que pode ser mantida nessas intensidades<sup>30</sup>.

QUADRO 33.1				Estudos dietéticos em atletas, segundo modalidade esportiva, população, método dietético e médias de ingestão de macronutrientes e de energia.			
Referência	Modalidade do esporte	População	Método dietético	Consumo Dietético			
				CARB (%)	PTN (%)	LIP (%)	VET (kcal)
Paschoal e Amâncio <sup>14</sup>	Natação	8 homens	Registro dietético de 4 dias	53,4	17	29,6	3.809
Hassapdou e Manstrantoni <sup>18</sup>	Corrida	15 mulheres	Pesagem de alimentos de 7 dias	48,4	14,6	39,5	1.816
	Balé	7 mulheres		44,2	16,7	40,6	1.701
	Natação	9 mulheres		49,0	15,6	40,2	2.015
Chen <sup>19</sup>	Natação	54 nadadores	Pesagem de alimentos de 3 dias	33	22	48	5.938
Berning <sup>20</sup>	Natação	22 homens	Registro dietético de 5 dias	48	9	43	5.221
		21 mulheres		46	13	41	3.572

Kabasakalis <sup>16</sup>	Natação	4 homens	Registro dietético de 3 dias	39	18	42	3.108
		5 mulheres		46	18	36	2.371
Grandjean <sup>21</sup>	Natação	15 nadadores	Registro dietético de 3 dias	51	14	35	4.018
Soares <sup>22</sup>	Natação	30 homens	Registro de 24 h	48	16	36	4.529
		15 – 17 anos > 17 anos 37 mulheres	Questionário de frequência alimentar	48,6	17,6	33,8	5.544
				45,3	18,4	36,3	3.301
		15 – 17 anos > 17 anos	Registro dietético de 2 dias	45	21	34	2.669
Ribeiro <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Natação	30 nadadores	-	48,6	17	34,4	-

CARB = carboidratos; LIP = lipídios; PTN = proteínas; VET = valor energético total.

Em decorrência da ingestão inadequada de carboidratos, o nadador pode entrar em *overtraining* com grande degradação muscular, impedindo o bom desempenho atlético<sup>32–34</sup>.

## ■ Proteínas

Observa-se nos estudos predominância da valorização da alta ingestão proteica. Essa necessidade de grande consumo de proteína dietética para uma ótima *performance* atlética tem sido cientificamente discutida desde 1840. À época, essa visão foi amplamente aceita por cientistas e atletas. A estimativa de consumo dos atletas nos Jogos Olímpicos de Berlim, em 1936, foi de 320 g proteína/dia<sup>35</sup>.

Apesar de muitos atletas ainda acreditarem que grandes quantidades de proteína são essenciais para a *performance*<sup>36</sup>, a opinião de muitos cientistas mudou drasticamente. Astrand e Rodahl<sup>37</sup> citam que, durante a primeira década de 1900, os dados experimentais começaram a indicar que o carboidrato e o lipídio, e não a proteína, eram os maiores combustíveis utilizados durante o exercício. Além disso, no início da década de 1980, resultados de estudos com exercícios de *endurance*<sup>38</sup>, e mais tarde com exercícios de força<sup>39</sup>, sugeriram que a importância das proteínas e aminoácidos para o metabolismo durante o exercício pode estar superestimada, visto que o aumento do consumo de calorias necessárias à prática esportiva por si só contribui para economizar proteínas.

No que se refere à ingestão de proteínas, segundo o estudo de Paschoal<sup>14</sup>, os nadadores apresentaram ingestão média de 2,27 g/kg de peso corporal. Essa ingestão média é superior à recomendada em 74% da amostra de nadadores avaliada. O estudo de Hoogenboom *et al.*<sup>17</sup> mostrou que 52,94% dos 85 nadadores analisados não atingiram as *recommended dietary allowances* (RDA) para proteína; 36,5% consumiram acima da recomendação e 17,6%, abaixo.

O alto consumo proteico pode, inclusive, atuar negativamente na absorção do cálcio ingerido,

porque tal consumo pode resultar no desequilíbrio do mecanismo homeostático de retenção de cálcio, repercutindo em aumento anormal na excreção renal do mineral, não compensada por aumento proporcional na sua reabsorção; este efeito é consequência da oxidação dos aminoácidos sulfurados, que reduz o pH renal aumentando o processo de filtração glomerular<sup>40</sup>.

O estabelecimento de equilíbrio negativo de cálcio em indivíduos que consomem dietas hiperproteicas por longos períodos de tempo, hábito característico dos praticantes de atividade física, pode aumentar o risco de o atleta, no futuro, apresentar osteoporose; principalmente quando este hábito é acompanhado de baixa ingestão de cálcio<sup>41</sup>.

Além disso, a maioria das pesquisas científicas não demonstra benefícios ergogênicos pela utilização dos aminoácidos sintéticos<sup>42-45</sup>. Pelo contrário, tem-se descrito que a suplementação de creatina pode causar distúrbios gastrintestinais (flatulência, diarreia e distensão abdominal), pois existe um limite para a sua absorção intestinal<sup>46</sup>. Acrescem-se ainda efeitos adversos após sua suplementação, sendo os mais descritos o desequilíbrio hidreletrolítico e a intolerância ao calor durante o treinamento em ambiente quente e úmido. O desequilíbrio hidreletrolítico altera a relação Ca:Mg, interferindo no mecanismo de contração muscular, predispondo ao aparecimento de câibras, podendo levar também à desidratação pelo aumento da retenção hídrica na célula muscular, reduzindo o volume plasmático, prejudicando a dissipação de calor e, consequentemente, diminuindo a *performance*<sup>46-48</sup>.

## ■ Lipídios – colesterol total e frações

No transcorrer destas três últimas décadas, vários especialistas demonstraram correlação positiva entre exercício e aumento nos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*)<sup>49,50</sup>. Para tanto, o programa de exercícios aeróbios de moderada a alta intensidade deve ter período superior a 30 min por sessão, 3 a 5 vezes/semana, com gasto energético médio de 1.000 calorias na semana<sup>51</sup>.

A prática do exercício altera a atividade das enzimas reguladoras do colesterol de forma favorável, ou seja, há algumas enzimas como a lipase lipoproteica presente nas paredes das artérias que degradam os triacilgliceróis durante o exercício, permitindo que os músculos captem os lipídios para a produção de energia<sup>52</sup>. O resultado final é que os indivíduos aerobicamente treinados, comparados com os não treinados, eliminam mais rapidamente os triacilgliceróis da corrente sanguínea, produzindo maior quantidade de HDL-colesterol, além de mantê-lo por mais tempo na circulação<sup>53</sup>.

O estudo de Hoogenboom *et al.*<sup>17</sup> mostrou que 62,7% (n = 53) dos nadadores não atingiram a recomendação para lipídios, sendo que 55,3% consumiram acima da RDA.

## ► Micronutrientes

### ■ Cálcio

Embora não exista, até o momento, uma recomendação nutricional de micronutrientes específica para os atletas praticantes de diferentes modalidades, a *International Scientific Consensus Conference on Current Issues on Nutrition in Athletics*<sup>54</sup>, reunindo em Mônaco os maiores especialistas da área de nutrição esportiva mundial, recomenda que todas as necessidades de

micronutrientes sejam atingidas com dieta de qualidade variada e de quantidade que supra a demanda energética do treinamento. Ressalta ainda que atenção especial deva ser dada ao cálcio e ao ferro para atletas adolescentes e mulheres atletas participantes de eventos de resistência, visto que a ingestão de cálcio e ferro costuma ser inadequada nessa população<sup>55</sup>.

Estudo de Hoogenboom *et al.*<sup>17</sup> envolvendo 85 nadadores de seis universidades de Michigan verificou que 56,7% (n = 48) atingiram a recomendação de cálcio de 1.200 mg. Os atletas que não alcançaram a RDA (43,3%) ingeriram, no máximo, 822,27 mg do mineral por dia.

Outro estudo mostra que os nadadores apresentam ingestão média de cálcio de 1.112,12 mg com percentual de adequação de 78,88, resultante do baixo consumo de alimentos fonte deste nutriente. Esse hábito alimentar agrava-se ainda mais pela alta ingestão proteica identificada nesses atletas, como anteriormente discutido<sup>14</sup>.

Vale lembrar que o cálcio é um nutriente de fundamental importância para o atleta, pois é utilizado para aumentar a potência dos três sistemas energéticos: ATP-fosfocreatina (PCr), glicólise anaeróbica e aeróbica; além de ativar inúmeras enzimas, incluindo as que atuam na glicogenólise para produção de energia e contração muscular, sendo indispensável para a formação da densidade mineral óssea<sup>56</sup>. Vale considerar também que a mineralização óssea continua por alguns anos após o crescimento longitudinal haver cessado, sendo que o pico de massa óssea não se completa antes dos 25 anos de idade e alguns minerais são adicionados até a terceira década de vida<sup>57</sup>.

Além da ingestão de cálcio adequada, a prática de esportes pode contribuir para a diminuição progressiva da massa óssea, ainda que os estudos realizados com nadadores não tenham mostrado tal relação<sup>58</sup>.

Para o aumento da massa óssea por meio de exercícios, dois estímulos são importantes: a tensão dada pelo suporte de cargas e a contração muscular, sendo o primeiro mais atuante do que o segundo. O aumento da densidade óssea ocorre nas regiões estimuladas por sobrecarga gravitacional ou por contrações musculares razoavelmente intensas. O processo de remodelagem do osso se dá quando as forças mecânicas dobram ligeiramente o órgão, produzindo cargas elétricas negativas na região côncava e positivas na convexa. Tanto o cálcio como o fósforo acumulam-se na região côncava e são absorvidos da região convexa. A hipertrofia do osso em função do exercício segue o modelo semelhante da hipertrofia muscular: estresse físico produz microlesões; os osteoclastos removem as estruturas lesionadas; os osteoblastos repõem a matriz calcificada na área, em maior quantidade do que a removida. Tal como em toda forma de sobrecarga, os níveis de intensidade para produzir incrementos da função solicitada são acima dos níveis habituais de homeostase e abaixo dos níveis de lesão<sup>59</sup>.

Há necessidade de distinção entre vários tipos de atividade física, pois seus efeitos sobre os ossos são diferentes e têm sido bem documentados. Exercícios aeróbicos e natação, por exemplo, parecem não aumentar a massa óssea na mesma proporção que o treinamento com pesos, portanto, não possuem impacto positivo no aumento de massa óssea<sup>60-62</sup>.

Um estudo mensurou a densidade mineral óssea (DMO) em atletas idosos competidores de corrida e natação e comparou os resultados com o de controles sedentários. Foi observado que a DMO corporal total foi maior em corredores que em nadadores, sugerindo que atividades de impacto moderado desempenham manutenção da integridade esquelética em idosos<sup>63</sup>.

Czeczewski *et al.*<sup>62</sup> avaliaram a mineralização e a densidade mineral do osso em meninas nadadoras durante o pico de formação da matriz óssea, comparando com um grupo de meninas que



não praticavam qualquer esporte. Os autores verificaram baixo consumo de cálcio e ingestão excessiva de proteínas e fósforo no grupo de nadadoras, o que comprometeu a mineralização do osso.

Outro estudo também avaliou se a prática de natação poderia influenciar o aumento do pico de massa óssea em 40 nadadores (meninas, de 9 a 16 anos de idade; meninos, de 10 a 17 anos de idade), comparados com o grupo-controle, sem prática de qualquer atividade física. Todos os participantes do estudo foram submetidos ao teste de absorptometria por raios X de dupla energia (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) para avaliação do conteúdo total de cálcio e marcadores bioquímicos específicos, como osteocalcina, fósforo e fosfatase alcalina. Dados como idade óssea, uso de medicamentos, exposição ao tabaco e ao álcool, nível socioeconômico, histórico de doenças, dieta, altura, peso, peso ideal, índice de massa óssea e classificação de Tanner também foram coletados. Os resultados mostraram que a prática de natação não teve influência no aumento da massa óssea, contudo, a dieta mostrou-se mais importante para o metabolismo ósseo dos adolescentes<sup>64</sup>.

Essas observações permitem concluir que os efeitos osteogênicos dos exercícios parecem ser máximos com esforços moderados de longa duração. Atividades muito suaves ou sem ação da gravidade não produzem aumento significativo de massa óssea, sendo mais interessante, nesses casos, considerar a qualidade da alimentação.

## ■ Ferro

O ferro é um nutriente indispensável para a prática da atividade física, pois além de exercer as funções de transporte de oxigênio no sangue (hemoglobina) e no músculo (mioglobina), faz parte de diversas enzimas relacionadas aos processos oxidativos e à proliferação celular. Entre essas, destacam-se os citocromos, enzimas localizadas nas mitocôndrias de todas as células com função aeróbica, que atuam no transporte de elétrons durante a produção de energia celular<sup>65</sup>.

Embora alguns autores tenham encontrado inadequação na ingestão de ferro por atletas nadadores, há estudos com nadadores que não relataram o mesmo resultado<sup>66</sup>.

No estudo de Paschoal e Amancio<sup>14</sup>, os nadadores apresentaram ingestão média de 21,81 mg/dia, com percentual de adequação de 185,57, novamente em função do alto consumo de carne bovina. Apesar de a ingestão de ferro pelos nadadores estar acima da recomendada pode-se verificar, pelos resultados dos exames laboratoriais, que os níveis médios de hematócrito (Ht) ( $46,09 \pm 2,14\%$ ), hemoglobina (Hb) ( $15,45 \pm 0,6$  mg/dl), hemoglobina corpuscular média (HCM) ( $28,9 \pm 1,86$  pg), volume corpuscular médio (VCM) ( $86,3 \pm 4,36$  u<sup>3</sup>) e ferritina sérica ( $96,63 \pm 28,51$  ng/ml) permaneceram dentro do padrão de normalidade. Hoogenboom *et al.*<sup>17</sup> também mostraram que a ingestão de ferro atingiu a RDA e foi de 28,83 mg/dia.

Estudos laboratoriais demonstram que em atletas com depleção de ferro, esta deficiência não está associada à diminuição da *performance* física e que a suplementação de ferro só melhora a *performance* de atletas com anemia, cujos níveis de ferritina estejam inferiores a 15 mg/ml. Vale ressaltar que, muitas vezes, o baixo nível de hemoglobina em atletas decorre da expansão do volume plasmático induzido pelo treinamento (pseudoanemia)<sup>67</sup>.

Por outro lado, a pesquisa de Karlsson<sup>68</sup> mostrou que valores de ferritina acima de 80 ng/ml propiciam o aumento da formação dos radicais livres, principalmente devido às microlesões com liberação de ferro que ocorrem durante a prática do exercício, ou seja, na presença de ferro, o

peróxido de hidrogênio pode reagir com o superóxido e formar, por meio da reação de Fenton ou Haber Weiss, o radical hidroxila ( $\text{OH}^-$ ), radical livre muito reativo, responsável pelos danos nas membranas das células, principalmente nas proteínas musculares<sup>69</sup>. O mecanismo pelo qual o superóxido contribui para o estresse oxidativo pode ser sua capacidade de liberar o ferro redox ativo das proteínas estocadas ou das proteínas que contêm Fe/S. Esse ferro liberado pode repetidamente iniciar cadeias de peroxidação lipídica pelo ciclo do redox. O excesso de ferro tem sido visto como um potencializador dos efeitos de destruição celular pela superprodução de superóxido em condições de inflamação e isquemia/reperfusão, que normalmente acompanham a prática da atividade física<sup>68,70</sup>.

O excesso de formação dos radicais livres que contribuem para a desnaturação das proteínas sarcoplasmáticas ocasiona lesões musculares<sup>71</sup>.

## ■ Magnésio

Além de sua função na manutenção e no aumento da massa óssea, o magnésio está envolvido em mais de 300 reações enzimáticas, dentre as quais algumas participantes da glicólise, do metabolismo de lipídios e de proteínas e da hidrólise de ATP<sup>72</sup>. O magnésio também tem função reguladora da estabilidade das membranas, desempenhando papel importante na contração muscular. Por isso, esse mineral pode ser considerado um elemento de potencial ilimitado para a *performance* humana<sup>73</sup>.

O estudo de Paschoal e Amancio<sup>14</sup> mostrou que o consumo médio de magnésio pelos nadadores foi de 322,57 mg, representando 80,67% da adequação. A inadequação dessa ingestão deve-se principalmente ao baixo consumo de vegetais folhosos escuros, cereais integrais e peixes.

Brilla *et al.*<sup>74</sup> observaram aumento significativo na força de quadríceps com ingestão adequada de magnésio em indivíduos treinados, efeito este relacionado às funções regulatórias do magnésio na síntese proteica e no catabolismo da glicose.

Lukaski<sup>75</sup> confirmou as observações de Golf *et al.*<sup>76</sup> de aumento de oxigênio necessário durante o *steady-state* quando o magnésio sérico estava reduzido e a indicação de que efeitos adversos da depleção de magnésio são independentes de o indivíduo ser bem treinado ou não. O mecanismo, entretanto, ainda é desconhecido. Possivelmente ocorra diminuição da atividade da ATPase magnésio-dependente ou redução na função mioneural, resultando em aumento de músculos antagonistas para acomodar o aumento de trabalho durante o exercício<sup>77</sup>.

## ■ Zinco

O zinco desempenha papel essencial na *performance* atlética, e é necessário para a síntese de ácido nucleico e de proteína, bem como para a diferenciação celular. Exerce ação regulatória em vários aspectos do metabolismo hormonal, incluindo a produção, o estoque e a secreção de hormônios, bem como regulação e interação de seus receptores. Sendo necessário para a secreção de insulina, participa da homeostase da glicose e interfere no metabolismo lipídico<sup>65,78</sup>.

Além disso, o zinco é participante da enzima que facilita a *performance* física, a anidrase carbônica, que regula a eliminação celular de dióxido de carbono<sup>78</sup>. Lukaski *et al.*<sup>79</sup> observaram que a utilização de oxigênio durante uma carga constante na bicicleta ergométrica foi significativamente menor quando a ingestão de zinco foi de 4 mg/dia, comparada com a ingestão de 17 mg/dia. A eliminação de dióxido de carbono foi menor no grupo com baixa ingestão de

zinco, devido à diminuição da anidrase carbônica nos eritrócitos. Como o coeficiente respiratório aumenta com a restrição de zinco, tem-se discutido que a atividade da lactato desidrogenase também é prejudicada.

Esses dados fornecem evidências de que as respostas metabólicas podem ser prejudicadas durante o exercício quando a ingestão desse mineral não é adequada.

A relação entre a ingestão dietética de zinco e sua concentração plasmática indica que, quando os atletas consomem até 70% da RDA, as concentrações plasmáticas mantêm-se normais<sup>75</sup>.

No estudo de Paschoal e Amancio<sup>14</sup>, além de todos os nadadores consumirem quantidades adequadas de zinco pela alimentação, 25% da amostra ingeriram suplementos antioxidantes contendo 20 mg do mineral. Nesse grupo de nadadores, o consumo diário de zinco tornou-se superior a 35 mg, o que pode contribuir para a inibição da biodisponibilidade de cobre. O mecanismo proposto para essa interação é de que o excesso de zinco leva ao aumento da síntese da metalotioneína, uma proteína que tem como propriedade se ligar a minerais, protegendo o organismo dos possíveis efeitos tóxicos destes<sup>80</sup>. Pelo fato de o cobre possuir maior afinidade pela metalotioneína, este ficaria retido no interior do enterócito, impedido de passar para a circulação e, com a escamação das células entre 2 e 3 dias, seria excretado. Estudo apresentado por Sandstead<sup>81</sup> demonstrou que uma dose diária de 60 mg/dia de zinco causou depressão da superóxido dismutase Cu/Zn-dependente. Ressalte-se que a deficiência de cobre pode causar redução da ceruloplasmina responsável pela transformação do  $\text{Fe}^{3+}$  para o  $\text{Fe}^{2+}$  necessária para a síntese de hemoglobina, podendo provocar anemia. Por outro lado, o excesso de zinco também pode ter efeito na utilização do ferro. Yardick *et al.*<sup>82</sup> relataram queda nos níveis de hematócrito e ferritina sérica em indivíduos que ingeriam suplementos de 50 mg de zinco por dia.

## ■ Vitaminas

Analisando, ainda, o estudo de Paschoal e Amancio<sup>14</sup> no que se refere à ingestão de vitaminas, todas apresentam percentual de adequação acima de 100%: 126,91% para o retinol; 857,45% para a vitamina C; 136,23% para a E; 203,54% para a B<sub>1</sub>; 174,04% para a B<sub>2</sub>; 195,61% para a B<sub>3</sub>; 215,77% para a B<sub>6</sub>; 318,02% para a B<sub>12</sub>; e 109,4% para o ácido fólico. A ingestão de vitamina C atingiu 857,45% somente pela alimentação. Considerando que 37,5% dos nadadores consomem habitualmente suplementos nutricionais contendo 1.000 mg de vitamina C, pode-se observar consumo exagerado desta vitamina.

A maioria dos estudos não mostra relação entre vitamina C e melhora da *performance*, tanto em altas<sup>83</sup> quanto em baixas doses<sup>84</sup>. Altas doses também não aumentaram a capacidade aeróbica<sup>85</sup> e não diminuíram o índice de lesões<sup>86</sup>. Pelo contrário, megadose pode aumentar o estresse oxidativo, diminuir a biodisponibilidade de cobre, causar diarreia, levar ao desenvolvimento de cálculos renais em pessoas com predisposição e interferir nos resultados laboratoriais de glicose, ácido úrico, creatinina e sangue oculto nas fezes e não previne os efeitos nos medidores inflamatórios<sup>85,87</sup>.

Cabe ressaltar que para o atleta de alto nível poderia ser adequada a ingestão, superior à RDA, de 200 a 300 mg de vitamina C/dia, em função do aumento da formação dos radicais livres que ocorre durante o exercício. Porém, essa quantidade pode ser facilmente obtida por meio da dieta<sup>70,88,89</sup>, não havendo necessidade de consumo por suplemento. Além de desnecessário, tem-se a considerar que, embora o ácido ascórbico sintético e o natural sejam idênticos quimicamente,

não é seguro que sua biodisponibilidade seja comparável. Assim, um estudo demonstrou que a vitamina C contida no suco de limão é mais bem absorvida que seu homólogo sintético. O suco de limão contém flavonoides como a naringina e hesperidina, que podem aumentar a absorção intestinal do ácido ascórbico, além de estabilizá-lo<sup>90</sup>.

## ► Suplementação de vitaminas e minerais

Em geral, os pesquisadores relatam que os atletas, especialmente do sexo masculino, de diferentes países, tendem a ter hábitos alimentares irregulares, incluindo *fast foods*, salgadinhos, refrigerantes, *snacks*, doces, entre outros<sup>91</sup>.

Ainda que esses alimentos não necessariamente conduzam à ingestão inadequada de calorias, podem contribuir para a ingestão insuficiente de micronutrientes, devido à escolha limitada. Dessa forma, podem provocar deficiências marginais de algumas vitaminas e minerais. Diante desse comportamento alimentar, muitos atletas recorrem à prática da suplementação nutricional sem orientação profissional adequada<sup>92</sup>.

Por outro lado, atletas com alimentação adequada são estimulados, quer pela mídia quer por profissionais não capacitados, ao consumo de suplementos nutricionais. As alegações para tal estímulo são que a prática de exercício físico diminuiria a absorção de nutrientes, aumentaria a excreção de vitaminas e minerais por suor, urina e fezes e também aumentaria a utilização dos nutrientes pela adaptação bioquímica decorrente do treinamento e/ou exercício físico agudo<sup>93,94</sup>.

O posicionamento do United States Olympic Committee (Comitê Olímpico dos EUA)<sup>95</sup> sobre o uso dos suplementos nutricionais é que estes não são substitutos de uma dieta equilibrada, embora a suplementação possa ser indicada a casos de sangramento menstrual intenso, durante a gravidez, para atletas com baixa ingestão calórica e outros fatores fisiológicos, ambientais ou religiosos que interfiram em uma adequada ingestão ou incrementem as perdas. De acordo com esse Comitê, não há evidências de que a ingestão de vitaminas e minerais em quantidades maiores do que a recomendada melhore o desempenho.

Vários autores comprovam que a suplementação de vitaminas e minerais não oferece qualquer benefício ao aumento de *performance*, quando os atletas consomem dietas adequadas<sup>96,97</sup>, embora, em relação às vitaminas antioxidantes, principalmente a vitamina E, existam trabalhos conflitantes na literatura sobre a eficácia de seu uso acima das recomendações nutricionais com o objetivo de diminuir a peroxidação lipídica nos atletas<sup>70,84,98</sup>.

Pela falta de conhecimento, muitos atletas utilizam a suplementação como “apólice de seguro”; mas em altas doses podem apresentar efeitos tóxicos e interferir na biodisponibilidade de nutrientes: 200 a 600 mg/dia de vitamina E, por exemplo, têm efeitos na absorção de vitaminas A e K e megadoses de vitamina C afetam a biodisponibilidade de vitamina B<sub>12</sub><sup>95</sup>.

## ► Hidratação

Outro tópico de fundamental importância para os nadadores é a boa hidratação, no pré, durante e no pós-treino e na competição<sup>99</sup>. Montain e Coyle<sup>100</sup> demonstraram que a ingestão de grandes volumes de líquidos está associada a maior débito cardíaco, ao aumento no fluxo sanguíneo periférico, à diminuição da temperatura interna e da percepção de esforço nos exercícios. Os resultados de Ribeiro *et al.*<sup>101</sup> reafirmaram que a desidratação, mesmo pequena (1 a 8% do peso corporal), pode diminuir a *performance* aeróbica, além de predispor o atleta aos sintomas

induzidos pelo calor e desidratação, como câibras e exaustão térmica.

O American College of Sports Medicine (ACSM)<sup>102</sup>, com base em 92 referências bibliográficas, faz as recomendações gerais sobre a quantidade e a composição dos líquidos que devem ser ingeridos na preparação, durante e após o exercício físico ou em competição esportiva para promover a saúde, a segurança e ótimo desempenho dos atletas. Antes do exercício, eles devem ingerir por volta de 500 mL de líquidos cerca de 2 h anteriores à prática<sup>103</sup>. Durante o exercício físico intenso com mais de 1 h de duração, recomenda-se a ingestão de água com carboidratos a uma taxa de 30 a 60 g por hora (600 a 1.200 mL por hora de soluções com 4 a 8% de carboidratos), podendo-se ter a inclusão de 0,5 a 0,7 g Na/l de água<sup>104</sup>.

A ingestão de líquidos depois da atividade física é fator importante para auxiliar os atletas na recuperação rápida entre as séries de treinamento ou competição<sup>105</sup>. Muitos treinam mais de 1 vez/dia e a reidratação rápida é importante, principalmente quando as condições ambientais são adversas, isto é, em altas temperaturas. A recomendação do ACSM não faz referência à ingestão de líquidos após a prática esportiva. Porém, em um artigo, Maughan e Shirreffs<sup>106</sup> recomendaram que o atleta deva ingerir o volume de líquido que corresponda ao peso perdido.

Segundo Kenney<sup>107</sup>, o volume hídrico consumido pelos atletas durante e, principalmente, após o exercício deveria basear-se no volume de fluidos perdidos no suor. A recomendação da ingestão de líquidos pode ser estimada como a diferença entre o peso corporal do atleta antes e depois da atividade.

Para indivíduos fisicamente ativos de forma geral, as necessidades diárias de líquidos ultrapassam 3 a 4 l por dia e podem, algumas vezes, exceder 10 l por dia<sup>103</sup>. Quando a perda de água corporal é grande (típico de situações em que se transpira por mais de 2 h por dia), o monitoramento do estado de hidratação é importante.

Higham *et al.*<sup>108</sup> avaliaram o nível de hidratação de 35 nadadores jovens (18 homens e 17 mulheres) e evidenciaram hipo-hidratação tanto no grupo de nadadores como no grupo-controle. Contudo, durante o treino, os nadadores perderam cerca de 2% da massa corporal, o que aumentou ainda mais a necessidade de reposição hídrica.

A inadequada ingestão de líquidos torna-se mais preocupante à medida que a velocidade de troca de calor entre a temperatura do corpo do atleta e a do meio ambiente é muito maior na água do que fora dela. Com isso, quando ele se encontra dentro da água a temperatura do corpo se iguala à temperatura da água bem mais rápido do que fora deste ambiente, aumentando a possibilidade de desidratação. Inclusive, o ACSM<sup>107</sup> estabelece que, para exercícios de longa duração (treinos superiores a 1 h), a temperatura ambiente ideal é de 28°C para amenizar os riscos de desidratação e valores superiores facilitam a perda dos líquidos corporais.

A adição de quantidades adequadas de carboidratos para reposição hídrica é recomendada para nadadores que treinam mais de 1 h por dia. Segundo o Consenso sobre “*Atividade física e calor: termorregulação e hidratação*”<sup>109</sup>, essa adição ao fluido pode melhorar a absorção intestinal de água<sup>101</sup>.

Outros estudos mostraram que a desidratação reduz o consumo máximo de oxigênio. A capacidade de sustentar alta intensidade de exercício no calor necessita da reposição da água perdida para prevenir a desidratação, porém, a *performance* atlética pode ser limitada devido à baixa disponibilidade de carboidrato como fonte de energia para os músculos. A ingestão de fluidos durante o exercício tem, pois, dois objetivos: fornecer energia pelos carboidratos para suplementar os estoques e fornecer água para repor as perdas causadas pela transpiração<sup>106,110</sup>.



## ► Referências bibliográficas

1. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine. Position of American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and American College of Sports Medicine. Nutrition and athletic performance. *Journal of American Dietetic Association*. 2001;100(12):1543-56.
2. Coleman EL. Carbohydrate: the master fuel. In: Berning JR, Steen SN. *Nutrition for Sport and Exercise*. Maryland: Aspen Publication; 1998.
3. Williams MH. *The ergogenics edge: pushing the limits of sports performance*. Champaign: Human Kinetics; 1997 (316 p.).
4. Costill DL et al. The role of dietary carbohydrates in muscle glycogen resynthesis after strenuous running. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34:1831-6.
5. Voltarelli FA, Mello MAR, Gobatto CA. Glicogênio muscular e limiar anaeróbio determinado em ratos durante a natação. *Motriz*. 2004;10(1):25-30.
6. Johnson NA, Stannard SR, Thompson MW. Muscle triglyceride and glycogen in endurance exercise: implications for performance. *Sports Medicine*. 2004;34(3):151-64.
7. Rockwell MS, Rankin JW, Dixon H. Effects of muscle glycogen on performance of repeated sprints and mechanisms of fatigue. *The International Journal of Sport Nutrition Exercise Metabolism*. 2003;13(1):1-14.
8. Lima-Silva AE et al. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. *Revista de Nutrição*. 2007;20(4):417-29.
9. Pratt CA et al. Improved endurance performance with carbohydrate-protein hydrolysate beverage not due to attenuated central fatigue. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007;39(5):S362.
10. White AM et al. Blood ketones are directly related to fatigue and perceived effort during exercise in overweight adults adhering to low-carbohydrate diets for weight loss: a pilot study. *Journal of American Dietetic Association*. 2007;107(10):1792-6.
11. Seifert JG, McKenzie R. A carbohydrate/protein energy gel improves swimming performance in collegiate swimmers. *Medicine and Science in Sports Exercise*. 2007;39(5):S362.
12. Wein D. Swimmers swear by carbs. *NSCA's Performance Training Journal*. 2003;2(4).
13. Ousley-Pahnkle L, Black DR, Grete Beck RJ. Dietary intake and energy expenditure of female collegiate swimmers during decreased training prior to competition. *Journal of American Dietetic Association*. 2001;101:351-4.
14. Paschoal VC, Amancio OM. Nutritional status of Brazilian elite swimmers. *The International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2004;14(1):81-94.
15. Martínez S, Pasquarelli BN, Romaguera D et al. Anthropometric characteristics and nutritional profile of Young amateur swimmers. *J Strength Cond Res*. 2011;25(4):1126-33.
16. Kabasakalis A et al. Imbalanced nutrition of top-level swimmers. *The International Journal of Sports Medicine*. 2007;28(9):780-6.
17. Hoogenboom BJ, Morris J, Morris C et al. Nutritional knowledge and eating behaviors of female, collegiate swimmers. *N Am J Sports Phys Ther*. 2009;4(3):139-48.
18. Hassapidou MN, Manstrantoni A. Dietary intakes of elite female athletes in Greece. *The Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2001;14(5):391-6.
19. Chen JD et al. Nutritional problems and measures in elite and amateur athletes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49(5):1084S-1089S.
20. Berning JR et al. The nutritional habits of young adolescent swimmers. *The International Journal of Sport Nutrition*. 1991;91:976-81.
21. Grandjean AC. Diets of elite athletes: has the discipline of sports nutrition made an impact? *The Journal of*



- Nutrition. 1997;127:874S-877S.
22. Soares EA. Estudo dietético de nadadores competitivos análise em clubes representativos dos estados de São Paulo e do Rio de Janeiro. Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP. São Paulo, 1991.
  23. Ribeiro BG et al. Avaliação do consumo alimentar de atletas de diferentes modalidades esportivas da região sudeste do Brasil. In: XXII Simpósio Internacional de Ciências do Esporte, 14, São Paulo, 1999. Anais: São Paulo, 1999. 86p.
  24. American Dietetic Association (ADA), Canadian Dietetic Association (CDA). Position stand on nutrition for physical fitness and athletic performance for adults. Journal of American Dietetic Association. 1993;93:691-6.
  25. O'Connor H. Competition nutrition issues: Preparation and recovery. In: Burke L, Deakin V. Clinical Sports of Nutrition. Sydney: McGraw-Hill; 1996.
  26. Walberg-Rankin J. Dietary carbohydrate as an ergogenic aid for prolonged and brief competition in sport. The International Journal of Sport Nutrition. 1995;5:S13-S28.
  27. Cade JR et al. Dietary intervention and training in swimmers. The European Journal of Applied Physiology. 1991;63:210-5.
  28. Berg A, Haralambie G. Changes in serum creatine kinase and hexose phosphate isomerase activity with exercise duration. The European Journal of Applied Physiology. 1978;39:191-201.
  29. Ivy JL et al. Post exercise carbohydrate-protein supplementation: phosphorylation of muscle proteins involved in glycogen synthesis and protein translation. Amino Acids. 2008;35(1):89-97.
  30. Hultman E, Nilsson LH. Liver glycogen in man: effect of different diets and muscular exercise. New York: Plenum; 1971.
  31. Bergstrom J et al. Diet, muscle glycogen and physical performance. Acta Physiologica Scandinavica. 1976;71:140-50.
  32. Meeusen R et al. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome. The European Journal of Sport Science. 2006;6(1):1-14.
  33. Sesboué B, Guincestre JY. Muscular fatigue. Annales de Réadaptation et de Médecine Physique. 2006;49(6):257-64.
  34. Lovell M. Adrenal fatigue and overtraining in the athlete: a nutritional perspective on pathology and treatment of overtraining syndrome. Nutrition. 2011;11(1):1-10.
  35. Grivetti IE, Applegate EA. From Olympia to Atlanta: a cultural-historical perspective on diet and athletic training. The Journal of Nutrition. 1997;127:860S-868S.
  36. Grandjean AC. Macronutrient intake of US athletes compared with the general population and recommendations made for athletes. The American Journal of Clinical Nutrition. 1989;49(5):S1070-76.
  37. Astrand PO, Rodahl K. Textbook of Work Physiology. 2. ed. New York: McGrawHill; 1977 (240 p.).
  38. Lemon PWR, Nagle FJ. Effects of exercise on protein and amino acid metabolism. Medicine and Science in Sports Exercise. 1981;13:141-9.
  39. Lemon PWR. Protein and exercise: update 1987. Medicine and Science in Sports Exercise. 1987;19(5):S179-S190.
  40. Frick KK et al. Metabolic acidosis increases intracellular calcium in bone cells through activation of the proton receptor OGR1. The Journal of Bone and Mineral Research. 2009;24(2):305-13.
  41. Rizzoli R, Bonjour J-P. Dietary protein and bone health. The Journal of Bone and Mineral Research. 2004;19:527-31.
  42. Mendes RR, Tirapegui J. Acute creatine supplementation does not improve performance of elite and amateur swimmers. Medicine and Science in Sports Exercise. 2007;39(5):S44.
  43. Peyrebrune MC et al. Effect of creatine supplementation on training for competition in elite swimmers.

- Medicine and Science in Sports Exercise. 2005;37(12):2140-7.
44. Silva AJ et al. Effect of creatine on swimming velocity, body composition and hydrodynamic variables. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2007;47(1):58-64.
  45. Greer BK. The effects of branched-chain amino acid supplementation on indirect indicators of muscle damage and performance. *Dissertação de Mestrado*, 2006.
  46. Groeneveld GJ et al. Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial. *The International Journal of Sports Medicine*. 2005;26(4):307-13.
  47. Mendes R et al. Effects of creatine supplementation on the performance and body composition of competitive swimmers. *The Journal of Nutrition Biochemical*. 2004;15(8):473-8.
  48. Poortmans JR, Francaux M. Adverse effects of creatine supplementation: Fact or fiction? *Sports and Medicine*. 2000;30(3):155-70.
  49. Chen J, Wu Y. Cardiovascular risk factors in Chinese American children: associations between overweight, acculturation, and physical activity. *Journal of Pediatric Health Care*. 2008;22(2):103-10.
  50. Darren ER et al. Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(6):801.
  51. Ginsburg GS et al. Effects of a single bout of ultraendurance exercise on lipid level and susceptibility of lipids to peroxidation in triathletes. *Journal of American Medical Association*. 1996;276:221-5.
  52. Couillard C et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:1226.
  53. Wooten J, Biggerstaff KD, Anderson C. Response of lipid, lipoprotein-cholesterol, and electrophoretic characteristics of lipoproteins following a single bout of aerobic exercise in women. *The European Journal of Applied Physiology*. 2008;104(1):19-27.
  54. International Scientific Consensus Conference on Current Issues on Nutrition in Athletics. The Monaco Consensus Statement. In: MARS. *Nutrition for Athletics*. Monaco; 1995 (17 p.).
  55. Prajakta N, Bhawnan N, Sabiha V. Assessment of nutritional status and physical fitness of female swimmers. *J Exerc Sci Phys*. 2010;6(1):7-21.
  56. Hamilton N et al. Mechanisms of ATP- and glutamate-mediated calcium signaling in white matter astrocytes. *Glia*. 2008;56(7):734-49.
  57. National Research Council, Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
  58. Clarkson PM, Haymes EM. Minerals and trace minerals. In: Berning JR, Steen SN. *Nutrition for Sport and Exercise*. Maryland: Aspen Publication; 1998.
  59. Santarém JM. Atualização em exercícios resistidos: osteoporose. Disponível em <http://saudetotal.com>.
  60. Derman O et al. Effect of swimming on bone metabolism in adolescents. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2008;50:149-54.
  61. Quitero Dias ALQ, Carnero EA, Baptista FM et al. Skeletal mass in adolescent male athletes and non athletes relationships with high impact sports. *J Strength & Cond Res*. 2011;25(12):3439-47.
  62. Czezelewski J, Dlugolecka B, Raczynska B. Intake of calcium and phosphorous and levels of bone mineralization (BMC) and mineral bone density (BMD) of female swimmers in the pubescence period. *Polish J Food Nutr Sci*. 2011;61(2):137-42.
  63. Velez NF et al. The effect of moderate impact exercise on skeletal integrity in master athletes. *Ost International*. 2008;19(10):1457-64.
  64. Derman O, Cinemre A, Kanbur N et al. Effect of swimming on bone metabolism in adolescents. *Tur J Pediatrics*. 2008;50:149-54.
  65. Paschoal V, Marques N, Brimberg P et al. Suplementação funcional magistral: dos nutrientes aos compostos

- bioativos. 1. ed. São Paulo: VP Editora; 2008.
66. Koehler K, Braun H, Achtzehn S et al. Iron status in elite young athletes: gender-dependent influences of diet and exercise. *Eur J Appl Physiol*; 2009.
  67. Santhiago V, da Silva ASR, Papoti M et al. Responses of hematological parameters and aerobic performance of elite men and women swimmers during a 14 week training program. *J Strength Cond Res*. 2009;23(4):1097-105.
  68. Karlsson J. Antioxidants and exercise. Champaign: Human Kinetics; 1997 (209 p.).
  69. McCord JM. Free radicals and inflammation protection of synovial fluid by SOD. *Science*. 1974;185:529-31.
  70. Kanter M. Free radicals and exercise: effects of nutritional antioxidant supplementation. In: Hollosky J. *Exercise in Sport Science Reviews*. Baltimore: William & Wilkins; 1995 (p. 375-98).
  71. Xu J, Knutson MD, Carter CS et al. Iron accumulation with age, oxidative stress and functional decline. *PLoS One*. 2008;3(8):e2865.
  72. Bohl CH, Volpe SL. Magnesium and exercise. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2004;42(6):533-63.
  73. Cheng SM et al. Effects of magnesium sulfate on dynamic changes of brain glucose and its metabolites during a short-term forced swimming in gerbils. *European Journal of Applied Physiology*. 2007;99(6):695-9.
  74. Brilla LR, Haley TF. Effect of magnesium supplementation on strength training in humans. *Journal of American College of Nutrition*. 1992;11:326-9.
  75. Lukaski HC. Zinc. In: Wolinsky I, Driskell JA. *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1997.
  76. Golf SW, Bohmer D, Nowacki PE. Is magnesium a limiting factor in competitive exercise? A summary of relevant scientific data. In: Golf S, Dralle D, Vecchiet L. *Magnesium*. London: John Libbey and Co.; 1993 (p. 209-20).
  77. Rayssiguier Y, Guezennec CY, Durlach J. New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnesium Research*. 1990;3:93-102.
  78. de Andrade LS, Marreiro DN. Aspectos sobre a relação entre exercício físico, estresse oxidativo e zinco. *Rev Nutr*. 2011;24(4).
  79. Lukaski HC et al. Iron, copper, magnesium and zinc status as predictors of swimming performance. *The International Journal of Sports Medicine*. 1996;17:535-40.
  80. Cousins RJ. Metal elements and gene expression. *Annual Review of Nutrition*. 1994;14:449-69.
  81. Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995;61:621S-624S.
  82. Yardick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA. Iron, copper and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult female. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49:145-90.
  83. Bucci L. *Nutrients as ergogenic aids for sports and exercise*. Boca Raton: CRC Press; 1993.
  84. Bryant RJ et al. Effects of vitamin E and C supplementation either alone or in combination on exercise-induced lipid peroxidation in trained cyclists. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 2003;17(4):792-800.
  85. Gomez-Cabrera MC et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(1):142-9.
  86. Gey GO, Cooper KH, Bottenberg RA. Effect of ascorbic acid on endurance performance and athletic injury. *Journal of American Medical Association*. 1970;211:105.
  87. Nakhostin-Roohi B, Babaei P, Rahmani-Nia F et al. Effect of vitamin C supplementation on lipid peroxidation, muscle damage and inflammation after 30-min exercise at 75% VO<sub>2</sub> max. *Journal of Sports Medicine and*

Physical Fitness. 2008;48(2):217-24.

88. Van der Beek EJ et al. Controlled vitamin C restriction and physical performance in volunteers. *Journal of American College of Nutrition*. 1990;9:332-9.
89. Williams C, Delvin JT. An International Scientific Consensus organized by Mars, Incorporated with International Olympic Committee patronage. *Foods, Nutrition and Sports Performance*. 1995:194.
90. Bates CJ. Bioavailability of vitamin C. *The European Journal of Clinical Nutrition*. 1996;51(1):S28-S33.
91. Panza VP et al. Consumo alimentar de atletas: reflexões sobre recomendações nutricionais, hábitos alimentares e métodos para avaliação do gasto e consumo energéticos. *Revista de Nutrição*. 2007;20(6).
92. Froiland K, Koszewski W, Hingst J et al. Nutritional supplement use among college athletes and their sources of information. *Int J Sports Nutr Exerc Metab*. 2004;14:104-20.
93. Sobal J, Marquart LF. Vitamin/mineral supplement use among high school athletes. *Adolescence*. 1994;29(116):835-43.
94. Massad SJ et al. High school athletes and nutritional supplements: a study of knowledge and use. *International Journal of Sport and Nutrition*. 1995;5(3):232-45.
95. United States Olympic Committee. Guidelines on dietary supplementation. *Sports Medicine Committee*. 1996:1-4.
96. Berning JR, Steen SN. *Nutrition for Sport & Exercise*. 2. ed. Maryland: An Aspen Publication; 1998.
97. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition*. 2004;20(7-8):632-44.
98. Ji LL. Exercise and oxidative stress: role of cellular antioxidant systems. In: Holloszy J. *Exercise and sport sciences reviews*. Baltimore: William & Wilkins; 1995.
99. Judelson DA et al. Hydration and muscular performance: does fluid balance affect strength, power and high-intensity endurance? *Sports Medicine*. 2007;37(10):907-21.
100. Montain SJ, Coyle EF. Fluid ingestion during exercise increases skin blood flow independent of blood volume. *Journal of Applied Physiology*. 1992;73:903-10.
101. Ribeiro GA, Rodrigues LOC, Silami-Garcia E. Thermoregulation in hypertensive men exercising in the heat with water ingestion. *The Brazilian Journal of Medicine and Biological Research*. 2004;37(3):409-17.
102. American College of Sports Medicine (ACSM). Position stand on exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28(1):1-7.
103. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Water and sodium intake recommendation*. Washington, DC: National Academy Press; 2004.
104. Viebig RF, Nacif MAL. Recomendações nutricionais para a atividade física e o esporte. *Revista Brasileira de Educação Física, Esporte, Lazer e Dança*. 2006;1(1):2-14.
105. Meyer F, Perrone CA. Hidratação pós-exercício – recomendações e fundamentação científica. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2004;12(2):87-90.
106. Maughan RJ, Shirreffs SM. Dehydration, rehydration and exercise in the heat. *The International of Journal in Sports Medicine*. 1998;19(2):S89-S168.
107. Kenney WL. Requerimentos nutricionais de água e sódio para adultos ativos. *Sports Science Exchange*. 2004;17(1).
108. Higham DG, Naughton GA, Burt LA et al. Comparison of fluid balance between competitive swimmers and less active adolescents. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2009;19(3):259-74.
109. Consensus Statement. *Physical activity in the heart: thermoregulation and hydration*. Mexico City; 1999.
110. Casa DJ et al. National Athletic Trainers' Association Position Statement: fluid replacement for athletes. *Journal of Athletic Training*. 2000;35(2):212-24.



## Tênis e Squash

Claudia Ridel Juzwiak



### ► Tênis

#### ■ O jogo

O tênis é o esporte de raquete mais popular no mundo. Atribui-se sua invenção ao major Wingfield, do exército britânico, em 1873, que dizia haver remodelado um jogo grego chamado *Sphairistiké* (do grego, “jogando com a bola”). Muitos acreditam que Wingfield apenas adaptou os princípios do *badmington*, do *squash* e de outros jogos ingleses populares de raquete para a quadra de grama<sup>1,2</sup>.

No Brasil, a introdução oficial do esporte ocorreu em 1898, em Niterói, RJ. Em 1904, há registro de um torneio interclubes no Estado de São Paulo e do primeiro campeonato estadual em 1913. A primeira representação internacional do Brasil foi em 1932, na Copa Davis e a Confederação Brasileira de Tênis foi criada em 1956. Vários brasileiros se destacaram nas quadras internacionais: Maria Esther Bueno, Tomas Kock, Jaime Oncins, Cássio Mota, Luís Matar, Fernando Melligeni e, finalmente, Gustavo Kuerten, o Guga, que ao vencer em Rolland Garros em 1997, deu uma nova dimensão ao tênis no Brasil<sup>3</sup>.

Durante o jogo são disputados *games* valendo 4 pontos: o primeiro ponto vale 15, o segundo, 30 e o terceiro, 40; o quarto encerra o *game*. Se os dois tenistas empatarem em 40 a 40, vence o *game* quem conseguir dois pontos seguidos. O primeiro tenista que vencer seis *games*, com



diferença de dois, ganha o *set*. Ganha o jogo quem completar primeiro dois ou três *sets* (melhor de três ou de cinco, em torneios profissionais) de vantagem, respectivamente.

A duração de um ponto pode ser bastante rápida (a maioria dura menos de 10 s), porém, o jogo todo pode ter duração de várias horas<sup>4</sup>. O jogo mais longo da história em duração (11 h e 5 min, divididas em 3 dias) e *sets* (183) ocorreu em Wimbledon, em 2010, entre Mahut e Isner. O *set* mais longo durou 8 h e 11 min<sup>5</sup>. Chandler<sup>2</sup> indica que na final do *US Open* de 1988, no jogo entre Lendl e Vilander, 59% dos pontos tiveram duração inferior a 10 s, ao passo que para as mulheres (Graf *versus* Sabatini) a proporção foi de 62%. A duração desses jogos foi de 4 h e 54 min e 1 h e 41 min, respectivamente, para homens e mulheres. Estudos sugerem que cerca de apenas 22 a 30% do tempo total de uma partida são gastos efetivamente em jogo – no restante do tempo ocorrem caminhadas nos intervalos entre os pontos<sup>3,6</sup>.

O tênis é um esporte intermitente, que alterna explosão com curtos períodos de atividade de recuperação, que envolve grande variedade de habilidades e movimentos: os jogadores correm, realizam *sprints*, saltam, fazem movimentos de lateralidade, passos cruzados, entremeados de períodos de recuperação<sup>6–10</sup>. Consequentemente, exige um programa de condicionamento físico completo, envolvendo um trabalho de base que desenvolva flexibilidade, agilidade, resistência cardiorrespiratória, velocidade, força, explosão e resistência muscular. O treinamento deve progredir para o condicionamento de movimentos específicos do esporte, prevenção de lesões e prevenção de assimetria lateral<sup>2,6,7</sup>.

A produção de energia no tênis é caracterizada por ser predominantemente anaeróbia aláctica, mas com participação do sistema anaeróbio láctico (cerca de 20%) e aeróbio (cerca de 10%)<sup>2</sup>. Porém, a demanda fisiológica varia de acordo com a duração da troca de bolas (*rally*), a razão exercício/repouso, o nível de habilidade do atleta, o sexo, o tipo (dupla ou simples) e a intensidade do jogo e o tipo de quadra<sup>2,11</sup>.

Embora em geral a intensidade durante um jogo seja submáxima (60 a 70% do consumo máximo de oxigênio [VO<sub>2</sub> máx]), os níveis de lactato podem aumentar até 5 a 6 μmol/ℓ durante disputas de ponto longas e rápidas. Um estudo demonstrou que o acúmulo de lactato influi de forma adversa na *performance* do tênis, determinada a partir de maior número de erros quando o nível de lactato é superior a 3 μmol/ℓ durante o jogo<sup>7,8</sup>.

O calendário de torneios faz com que os atletas treinem intensamente (20 a 40 h por semana) e joguem o ano inteiro com poucos intervalos. A nova tecnologia das raquetes, o estilo de jogo e a maior estatura dos jogadores têm causado aumento da velocidade dos serviços, elevando a incidência de bolas não rebatidas e reduzindo, assim, a duração da disputa dos pontos<sup>2,12</sup>.

Durante os torneios, os jogos acontecem diariamente e, às vezes, mais de um jogo por dia, podendo durar muitas horas<sup>8,13</sup>. A prolongada duração dos jogos, frequentemente em condições ambientais caracterizadas por forte calor e umidade, associada a fatores como idade do jogador, intensidade do jogo e grau de aclimação, tornam fundamentais estratégias nutricionais específicas para atender às necessidades desses atletas<sup>14</sup>.

## ■ O tenista

A idade para a participação do circuito internacional de tênis tem diminuído nos últimos anos, e atualmente a primeira competição profissional pode acontecer por volta dos 15 anos, para meninas e 16,5 anos, para os rapazes. Contudo, o tênis é um esporte que pode ser jogado por

indivíduos de qualquer idade, de ambos os sexos, com possibilidade de competição<sup>2,8,15</sup>.

A *performance* esportiva de alto nível parece ser influenciada pelas características físicas dos atletas, em termos de tamanho, composição e estrutura corporal<sup>16</sup>. Porém, no tênis, diferentes tipos corporais podem ter sucesso, o que nem sempre acontece em outros esportes que exigem um somatotipo específico (p. ex., ginástica – tipos pequenos, com características pré-púberes)<sup>17,18</sup>.

Os tenistas adaptam o jogo às suas principais características físicas. Por exemplo, braços longos e centro de gravidade mais baixo (indivíduos com pernas curtas em relação ao tronco) podem ter maior facilidade para rebater a bola; maior estatura e musculatura proporcionam melhor alcance e agressividade no serviço e no voleio; menor estatura e maior agilidade permitem maior rapidez e deslocamento na quadra<sup>12</sup>.

Tenistas de várias idades (juniores a veteranos) apresentam maior capacidade aeróbica em relação aos sedentários. Em atletas juniores também se observaram tempo de reação mais rápido e maior extensão de joelho<sup>15</sup>. Estudos indicam melhor composição corporal de praticantes de tênis.

Valores de composição corporal de estudos brasileiros<sup>19–23</sup> estão resumidos no Quadro 34.1. A fim de comparação, Boileau e Horswill<sup>16</sup> fornecem a faixa de valores de percentual de gordura de jovens tenistas, de ambos os sexos, com base em estudos que utilizaram como métodos a absorimetria por raios X de dupla energia (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) ou água corporal total, considerando  $\pm 1$  desvio padrão da média: 6 a 17%, para os rapazes e de 20 a 24%, para as moças. Esses autores sugerem a avaliação do índice de massa livre de gordura/estatura (MLG/E), que também permite a comparação entre grupos atléticos. Os autores indicam valores de MGL/E de 0,364 e 0,284 para jovens tenistas dos sexos masculino e feminino, respectivamente. Para adultos, são encontrados valores médios de percentual de gordura de 10 a 20%, para mulheres, e 6 a 14%, para homens<sup>24</sup>.

## QUADRO 34.1

### Estudos brasileiros sobre a composição corporal de tenistas brasileiros.

Autores	Ano	Amostra	Método	Resultados
Pereira <sup>19</sup>	2001	58 atletas: categoria 16 anos  22 moças: 15,7 $\pm$ 0,75 anos  36 rapazes: 15,4 $\pm$ 0,64 anos	Dobras cutâneas, equação Lohman	Moças: 20,2 $\pm$ 5,14  Rapazes: 10,6 $\pm$ 2,88
Cóccaro <sup>20</sup>	2004	61 tenistas divididos em 11 – 14 anos e 15 – 19 anos	Dobras cutâneas, equação	Rapazes de 11 – 14 anos: 18,3 $\pm$ 5,94  Rapazes de 15 – 19 anos: 16,8 $\pm$ 4,6

		Rapazes: n = 48  Moças: n = 13	Salugther	Moças de 11 – 14 anos: 21,6 ± 3,48  Moças de 15 – 19 anos: 31,1 ± 5,76		
Juzwiak <i>et al.</i> <sup>21,22</sup>	2008	76 rapazes: 44 tenistas: 15 ± 0,3 anos 32 controles sedentários: 15 ± 0,4 anos	DEXA	Tenistas: 15% ± 0,01 Controles: 22% ± 0,02		
Gomes e Aoki <sup>23</sup>	2009	24 rapazes  Média de idade: 18 ± 1,4 anos  Profissionais: n = 9  Amadores: n = 15	Dobras cutâneas, quatro equações	Jackson <i>et al.</i>	9 ± 4,6	9,8 ± 2,2
				Guedes <i>et al.</i>	13,8 ± 5,5	13,7 ± 2,4
				Durnin e Wormersley	14,2 ± 4,2	15,5 ± 1,4
				Petroski	12,3 ± 4,2	12,8 ± 1,6

DEXA = absorimetria por raios X de dupla energia.

O estudo de Juzwiak *et al.*<sup>21</sup>, que avaliou tenistas adolescentes brasileiros de 10 a 18 anos de idade, do sexo masculino, por meio da DEXA, encontrou 71% deles com percentual de gordura dentro da faixa sugerida por Boileau e Horswill<sup>16</sup>. Porém, quando avaliados quanto ao índice MLG/E encontraram razão, em média, inferior (0,25 e 0,3 respectivamente para 10 a 13 anos e 14 a 18 anos de idade) ao sugerido por esses autores. Esses resultados sugerem que os tenistas brasileiros avaliados apresentaram menor massa corporal magra do que os jovens tenistas avaliados para a confecção da referência. Ainda, quando comparados com um grupo-controle formado por jovens sedentários não obesos, pareados por idade, esses tenistas mostraram maior massa magra (50,6 kg ± 1,6 *versus* 45,1 kg ± 1,7; p = 0,022) e menor percentual de gordura (15% ± 0,01 *versus* 22% ± 0,02; p < 0,01)<sup>22</sup>.

Marks<sup>15</sup> resume dados de dois estudos que indicaram que tenistas veteranos (40 anos de idade em diante) tinham cerca de 3% menos gordura do que os controles moderadamente ativos; e tenistas de 23 a 69 anos, que jogavam 2 vezes/semana, apresentavam aproximadamente 4% menos gordura do que sedentários, sendo o percentual médio de gordura obtido por avaliação de dobras cutâneas de 20,4% *versus* 23,9%, p < 0,05.

Em estudo que avaliou a preocupação com peso e transtornos alimentares de tenistas do sexo feminino, Harris<sup>25</sup> observou que tanto as atletas como as técnicas entrevistadas tinham como ideal uma figura corporal menor do que o considerado saudável. A maioria das jogadoras apresentou peso, hábitos alimentares e autoestima normais, embora, à semelhança do que se nota em outros esportes, principalmente em grupos adolescentes, a maioria das jogadoras mostrou preocupação excessiva com o peso e a aparência.

# ■ Necessidades nutricionais

## Gasto energético no tênis

Estimar o gasto energético de um esporte como o tênis é bastante complexo devido à variedade de movimentos realizados durante o jogo<sup>26</sup>. Ainsworth *et al.*<sup>27</sup> estimaram o gasto energético do tênis em unidades metabólicas como indicado no Quadro 34.2. Já o Institute of Medicine dos EUA<sup>28</sup> sugeriu um gasto de 5 equivalentes metabólicos (MET) durante o jogo (partida de dupla), para o cálculo do nível de atividade física, enquanto Marks<sup>15</sup> sugeriu que o gasto energético possa variar de 3 a 7 MET e mencionou estudos que utilizaram espirometria, assim como acelerômetros, e encontraram gasto entre 7,8 kcal e 10,1 kcal/min em jovens adultos jogando partidas simples. Considerando um indivíduo de 70 kg jogando uma partida simples de 1 h, utilizando o valor de 7,3 MET, a estimativa de gasto seria de 511 kcal.

QUADRO

34.2

Valores estimados de gasto energético em MET propostos por Ainswoth *et al.*<sup>27</sup> para a prática de tênis.

Atividade	Gasto energético (MET)
Tênis, geral	7,3
Tênis, dupla	4,5 – 6
Tênis, simples	8
Rebater bolas, esforço moderado (não em situação de jogo)	5

MET = equivalente metabólico.

Em estudo que avaliou seis jogadores que completaram uma partida simples de tênis com duração de 60 min, durante a qual o VO2 foi medido, Novas *et al.*<sup>29</sup> encontraram gasto de 443 kcal. O gasto energético foi estimado a partir da soma do VO2 durante o jogo e o débito de oxigênio durante o período de recuperação, dividido pela duração do exercício. Nesse estudo, os autores também compararam a estimativa do gasto energético calculado a partir do VO2, com o gasto energético estimado por equações de regressão a partir da taxa de percepção do esforço (TPE) e da frequência cardíaca (FC). A análise dos dados mostrou que a taxa de gasto energético foi superestimada tanto pela estimativa a partir da FC como pela TPE. No primeiro caso (FC), houve superestimativa média de 20,7%, ao passo que, no segundo, foi inferior a 5%, indicando que a utilização dessa variável pode ser interessante embora, por sua subjetividade, possa ter utilização limitada<sup>29</sup>.

Outro estudo em que se registrou simultaneamente a FC e o consumo de oxigênio em 10 tenistas mostrou evolução semelhante das duas variáveis. Como a frequência cardíaca, o consumo de

oxigênio aumentou rapidamente quando a bola estava em jogo, diminuindo novamente durante os intervalos, mas só se reduzindo realmente ao final da partida. Assim, esse estudo reforça que a frequência cardíaca também pode fornecer boa indicação do gasto energético aeróbico do atleta de tênis<sup>30</sup>.

Há poucos estudos que avaliaram a ingestão alimentar com tenistas. Juzwiak *et al.*<sup>21</sup>, ao avaliarem tenistas adolescentes do sexo masculino, identificaram que, entre rapazes de 10 a 13 anos e de 14 a 18 anos de idade, apenas 35 e 15%, respectivamente, apresentavam ingestão energética (considerando um intervalo de  $\pm 10\%$ ), de acordo com o gasto energético estimado. Também em nosso meio, Cócaro<sup>20</sup> identificou consumo inferior à necessidade estimada em 60% dos tenistas de 11 a 14 anos e 71% dos de 15 a 19 anos de idade. Love<sup>31</sup> relatou consumo médio de 2.295 kcal/dia em tenistas de 16 anos de idade ( $n = 19$ ), inferior à necessidade estimada por calorimetria, de 3.000 kcal. Em estudo com atletas amadores e profissionais, Gomes e Aoki<sup>23</sup> encontraram equilíbrio energético negativo nos dois grupos. Como os atletas relataram manutenção de peso estável nos 4 meses anteriores à investigação, os autores sugeriram que possa ter ocorrido sub-relato.

## Nutrientes

O principal substrato energético para o tênis é o carboidrato, como indicado pelo padrão exercício/descanso dos jogos de competição<sup>2,32</sup>. A importância dos carboidratos no esporte está amplamente descrita na literatura científica. Seu consumo é fundamental antes e durante o exercício para garantir estoques de glicogênio repletos, otimizar a *performance*, manter a glicemia e retardar a fadiga e, após, para garantir a reposição energética<sup>12,13</sup>.

Kovacs<sup>32</sup>, em revisão do tema, trouxe algumas informações importantes sobre o comportamento da glicemia de tenistas; embora o aumento da oxidação da glicose durante a partida e o risco de hipoglicemia sejam esperados em atividades de longa duração, estudo de Mitchel mostrou que a glicemia de tenistas se manteve constante durante partidas com menos de 90 min e em competições com duração de até 180 min, embora com tendência à redução no final do período. Esse achado está em contraste com os resultados descritos por Burke *et al.* em 1982, que observaram redução da glicemia após 85 min de jogo<sup>32</sup>.

Ainda em relação à glicemia, Ferrauti *et al.*<sup>33</sup> avaliaram as modificações na concentração sanguínea de glicose durante treinos e competições com objetivo de identificar a incidência de hipoglicemia. O estudo foi realizado em duas partes. Na primeira, 47 tenistas, participantes de campeonatos, completaram um questionário sobre a incidência de sintomas de hipoglicemia durante jogos repetidos. Na segunda parte, os tenistas participaram de dois jogos subsequentes (uma partida simples seguida por uma partida de duplas) como parte de um torneio ou do treino. Dos 147 jogadores avaliados, 94 (63,9%) relataram ter apresentado sintomas de hipoglicemia durante o torneio e/ou treino. O período de aquecimento para a segunda partida foi identificado como o momento em que houve maior ocorrência de sintomas de hipoglicemia em comparação com os estágios finais do primeiro ou do segundo jogo. Sob as duas condições (torneio ou treino), uma queda significativa na concentração da glicemia foi observada no período de aquecimento, indicando a importância de estratégias nutricionais adequadas para prevenir esta ocorrência.

Ainda há poucos estudos avaliando a importância dos carboidratos especificamente na prática de tênis. Davey<sup>14</sup> menciona um estudo de McCarthy, Williams e Thorpe, que avaliou a consistência, a precisão e o erro (= número de bolas fora) do rebatimento de bolas lançadas por



máquina, cujo resultado revelou que a precisão dos jogadores diminuía em cerca de 70% do início do teste até o momento da fadiga. Em outro estudo, Vergauwen *et al.*<sup>34</sup> observaram declínio semelhante de *performance* (maior número de erros e menor número de bolas alcançadas) quando se utilizou água flavorizada com placebo durante um jogo simulado, seguido por um teste de rebatidas até a exaustão. Porém, quando os jogadores consumiam bebida eletrolítica contendo de 6 a 9% de carboidratos, não houve decréscimo de suas habilidades. A glicose sanguínea manteve-se estável durante o teste com carboidratos, enquanto no teste sem carboidratos foram detectados alguns casos de hipoglicemia.

Ferrauti *et al.*<sup>35</sup> demonstraram que durante 2 h de jogo extenuante, homens utilizam cerca de 200 g de carboidratos e mulheres, cerca de 130 g. Essas quantidades podem ser alcançadas por meio de uma dieta equilibrada que forneça cerca de 55 a 60% de carboidratos, além de carboidratos extras que devem ser fornecidos no período pré-competitivo e durante o jogo.

A Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte<sup>36</sup> sugere que, em geral, a ingestão de carboidratos deva corresponder a 60 a 70% da ingestão energética total para atender às necessidades de um treinamento esportivo. Para um cálculo mais preciso das necessidades de carboidrato durante o treinamento, sugere-se utilizar o cálculo de carboidratos em gramas por quilograma de peso do atleta<sup>36,37</sup>. American College of Sports Nutrition *et al.*<sup>37</sup> recomendam o consumo de 6 a 12 g de carboidrato/dia de treino para atletas em geral.

Na recuperação, assim como em outros esportes, o principal fator é a taxa de recuperação do glicogênio muscular. A repetição diária de jogos durante torneios é um desafio para a recuperação completa de glicogênio, o que interfere diretamente tanto com a *performance* de *sprints* como de *endurance*<sup>12</sup>. Porém, outros aspectos também devem ser cuidados no período de recuperação, incluindo a recuperação do estado de hidratação e de eletrólitos, condições para a síntese proteica e manutenção do funcionamento do sistema imune<sup>11</sup>.

Imediatamente após o exercício, é maior o transporte da glicose para o músculo devido ao aumento da atividade do transportador de glicose 4 (GLUT4, *glucose transporter 4*) e à maior sensibilidade do músculo à ação da insulina, estimulando a ação da enzima glicogênio sintetase. Recomenda-se que a ingestão de carboidrato se inicie o mais rapidamente possível após o término do jogo. Indica-se o consumo de 100 g de carboidratos nos primeiros 30 min após o exercício e outros 200 g nas próximas 2 a 4 h<sup>12,14</sup>. Para o cálculo em gramas por quilograma de peso do atleta, pode-se considerar 0,7 a 1,5 g/kg de carboidrato nos primeiros 30 min e repetição desta ingestão a cada 2 h nas 4 h seguintes<sup>36,37</sup>.

Kovacs<sup>32</sup> sugeriu o seguinte esquema de utilização de carboidratos para tenistas:

- Período pré-competitivo: ingestão diária de carboidrato, sendo de 5 a 7 g/kg para o treino habitual e de 7 a 10 g/kg em fase de treino intenso/torneios
- Durante o jogo: 30 a 60 g/h, o que pode ser obtido pela ingestão de 500 a 1.000 mL/h de bebida esportiva contendo carboidrato
- Período de recuperação: dentro da primeira hora após o jogo, 1,5 g/kg.

Há evidências de que competições muito longas e intensas podem solicitar maior quantidade de proteína como substrato energético. Chandler<sup>2</sup> relata o estudo de Struder *et al.*, no qual se observou redução de 28% dos aminoácidos de cadeia ramificada durante um jogo de tênis de 4 h,



em oito tenistas. O período de recuperação entre as sessões de treinamento ou entre partidas é importante, já que é nesse momento que o tecido muscular sofre reparo (anabolismo). Após o treinamento de força, a síntese líquida é quatro vezes mais eficiente nas primeiras 4 h do que nas 12 a 16 h depois. A combinação de carboidratos e proteínas parece ser a forma mais efetiva para essa recuperação, já que se a energia não é restaurada, a proteína será desviada para exercer a função energética<sup>38</sup>.

Outro importante fator é a taxa de ressíntese proteica. Não há dados disponíveis especificamente para o tênis, mas a ingestão de hidrolisados proteicos após um treino de exercício de resistência parece estimular a taxa de ressíntese proteica no músculo. Blomstrand<sup>13</sup> sugeriu que a suplementação com o hidrolisado proteico parece ter um efeito mais benéfico quando consumida 2 h depois do exercício. Diferentes teorias tentam explicar esse efeito: aumento da disponibilidade de aminoácidos ou efeito estimulante dos aminoácidos de cadeia ramificada, principalmente da leucina.

Não existem recomendações específicas de outros nutrientes para o tênis, sendo recomendados os valores existentes para atletas e, na ausência destes, as recomendações para indivíduos saudáveis, não atletas. Entre tenistas adolescentes observa-se ingestão inadequada: Juzwiak *et al.*<sup>22</sup> verificaram que a maioria dos tenistas adolescentes do sexo masculino apresentava consumo de fibras, cálcio e potássio inferior às *adequate intakes* (AI). As vitaminas A, C e B<sub>12</sub> e o ferro foram os nutrientes que apresentaram consumo adequado por maior parte dos tenistas, principalmente no grupo de 10 a 13 anos de idade. Esse grupo etário também apresentou maior proporção de indivíduos consumindo valores de B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, niacina e B<sub>6</sub> considerados adequados. O ácido fólico e o magnésio foram os nutrientes com pior consumo em ambos os grupos. Love<sup>31</sup>, ao avaliar tenistas adolescentes norte-americanos, identificou consumo inferior a dois terços das *recommended dietary allowances* (RDA) de cálcio, magnésio, ferro, zinco, vitamina A, vitamina C, vitamina B<sub>6</sub> e vitamina B<sub>12</sub>.

## Suplementos

Como o tênis envolve trabalho de alta intensidade, força e potência, suplementos que possam melhorar estas características têm sido investigados<sup>2</sup>. O efeito da suplementação aguda de creatina na precisão da rebatida (*stroke*) foi investigado durante um jogo simulado. Os autores não observaram impacto significativo da suplementação de 5 g de creatina, 4 vezes/dia, em um teste de *performance* do tênis ou de *shuttle run*<sup>39</sup>. Reforçando esses achados, Pluim *et al.*<sup>40</sup> compararam e avaliaram o efeito da creatina (carga de 6 dias seguidos de 4 semanas de manutenção) e de placebo sobre a velocidade de serviço, das rebatidas (tanto *forehand* como *backhand*), força dos braços e pernas e velocidade de corrida intermitente e não encontraram diferença entre os grupos. Com base nesses achados, os autores não recomendam a creatina para tenistas.

Os resultados com a cafeína não são unânimes. Ferrauti *et al.*<sup>35</sup> investigaram o efeito da cafeína, partindo da hipótese de que o suplemento poderia aumentar a disponibilidade de glicogênio, retardar a fadiga e, especificamente no tênis, melhorar a precisão da rebatida, a velocidade e a agilidade. Em estudo duplo-cego, 16 tenistas de competição receberam 150 mL de bebida sabor laranja contendo 130 mg/L de cafeína (em concentração semelhante à encontrada em bebidas comerciais) ou placebo, durante os intervalos de um jogo de 4 h. Todos os jogadores mantiveram a concentração urinária de cafeína abaixo dos valores de *doping*. Os autores não observaram efeitos sobre o desempenho de *sprints*, a precisão da rebatida e a taxa de percepção

de melhor jogo. Contudo, oito indivíduos (todos do sexo feminino) referenciaram “mais energia” e melhor jogo com o uso da cafeína. Os autores sugeriram que o possível efeito ergogênico nas mulheres deva ser investigado mais detalhadamente. Vergauwen *et al.*<sup>34</sup> não observaram diferença na *performance* ao comparar o uso de carboidrato ou carboidrato com cafeína, sendo que os dois testes foram melhores do que quando utilizado apenas placebo. Já Hornery *et al.*<sup>41</sup> compararam o efeito de três intervenções – uso de cafeína, carboidrato, ou estratégias de resfriamento – na *performance*. Nesse estudo, 12 jovens participaram de quatro jogos de 2 h e 40 min, sendo um jogo “controle”, em que receberam um placebo, e outros com objetivo de testar as três intervenções, separados por 48 h, em 7 dias. Ao longo do tempo, houve redução da velocidade e da precisão do serviço e da rebatida e alentecimento da fase de aceleração raquete-braço. A cafeína (3 mg/kg de massa corporal) aumentou a velocidade do serviço ao final do jogo em comparação com o placebo ( $165 \pm 15$  km/h *versus*  $159 \pm 15$  km/h, respectivamente,  $p = 0,014$ ).

Durante o exercício, o consumo de oxigênio aumenta em 10 a 15 vezes a produção de radicais livres e a suplementação com substâncias antioxidantes tem sido preconizada por vários autores, principalmente as vitaminas C e E, o betacaroteno e o selênio. Contudo, essa conduta não é unânime, e para alguns autores a dieta equilibrada deve ser suficiente para que as defesas antioxidantes naturais sejam produzidas<sup>42-44</sup>.

Diante da importância da hidratação durante as partidas, Magal *et al.*<sup>45</sup> compararam, em estudo duplo-cego, o efeito da hiper-hidratação e da reidratação utilizando-se água ou glicerol nos parâmetros de desempenho. O glicerol é álcool produzido comercialmente a partir da hidrólise das gorduras com capacidade de reter líquido, contribuindo para a melhor hidratação<sup>42</sup>. No estudo de Magal *et al.*<sup>45</sup>, tenistas do sexo masculino participaram de três fases, sendo: (1) hiper-hidratação com ou sem glicerol (1 g/kg) durante 150 min; (2) desidratação induzida por exercício durante 120 min; e (3) reidratação com ou sem glicerol (0,5 g/kg) durante 90 min. Após cada fase, os jogadores realizaram testes de *sprint* de 5 e 10 m, de agilidade e de habilidade no tênis. Os autores verificaram que a hiper-hidratação com glicerol aumentou significativamente a retenção de líquido (cerca de 900 mL em relação ao placebo). Após o exercício, houve redução do peso corporal nos dois grupos, mas sem diferenças significantes e, após o período de reidratação, o grupo que recebeu glicerol mostrou maior retenção de líquido do que o grupo-placebo (cerca de 700 mL); porém, não foi observada melhora da *performance*. A desidratação induzida pelo exercício (aproximadamente 2,7%) afetou a *performance* negativamente nos testes em ambos os grupos.

## Hidratação

A manutenção do estado ótimo de hidratação é fundamental no tênis. Tenistas têm risco de desidratação e hipertermia devido à combinação de alta temperatura provocada pelo exercício e influência do ambiente, principalmente em situação de calor e umidade intensos. Em algumas superfícies de quadra, a temperatura pode chegar a 50°C<sup>46</sup>. A temperatura corporal interna acima de 38,3°C é considerada como hipertérmica e, portanto, clinicamente relevante. Estudo de Therminarius *et al.*<sup>47</sup>, em temperatura de 27°C a 28°C e umidade de 70%, encontrou seis de dez atletas adultos e sete de dez jogadores veteranos com temperatura igual ou acima desse ponto de corte. Um dos jogadores veteranos alcançou 40,4°C.

Durante o exercício, a evaporação do suor é o principal mecanismo de resfriamento do organismo e pode resultar em importante perda de líquidos; relatam-se perdas de até 2,5 L/h. Se a

ingestão de fluidos não se equiparar à perda de suor, pode se desenvolver déficit progressivo e significativo de água, prejudicando, proporcionalmente, as funções cardiovasculares e termorregulatórias. As consequências da desidratação refletem-se em aumento da temperatura corporal interna, fadiga prematura, comprometimento do desempenho e maior potencial para insolação<sup>48,49</sup>.

Bergeron *et al.*<sup>50</sup> realizaram estudo avaliando o estado de hidratação de tenistas universitários durante um torneio de 3 dias e, embora os atletas tenham mantido o equilíbrio hidreletrolítico geral, os autores observaram que a sede não é um indicador suficientemente eficiente para estimular a prevenção da perda de água durante o exercício em ambientes quentes. A ingestão *ad libitum* geralmente leva à desidratação involuntária, principalmente pela percepção de sede, alterada pelo esforço físico. No estudo de Bergeron *et al.*<sup>50</sup>, com temperatura ambiente de 32°C, a perda média de suor foi de 2,7 l/jogo  $\pm$  0,8 e 1,7 l/jogo  $\pm$  0,6 para homens e mulheres, respectivamente. Ressalte-se que o consumo médio de líquido foi inferior à perda tanto para homens como para mulheres (respectivamente 1,7 l/jogo  $\pm$  0,5 e 1,3 l/jogo  $\pm$  0,6 para homens e mulheres).

Taxas limitadas de esvaziamento gástrico tornam difícil a reposição de todo o líquido perdido. A taxa de esvaziamento é determinada pelo volume e composição do líquido consumido. O consumo de líquido antes da partida colabora para aumentar a taxa de esvaziamento gástrico. Além disso, durante todo o jogo deve ser estimulada a ingestão repetida, aproveitando as pausas para troca de lado na quadra, o que acontece na disputa dos *games* ímpares<sup>48</sup>.

A Federação Internacional de Tênis determinou a duração de intervalos, sendo 20 s entre pontos, 90 s entre trocas de lado da quadra e 120 s entre *sets*<sup>12</sup>. Assim, é importante que os atletas treinem suas estratégias de hidratação a fim de aproveitarem esses curtos momentos de intervalo. Diante da dificuldade em garantir a ingestão ótima de líquidos durante as partidas, a completa restauração do volume de líquidos perdidos deve ser feita após o jogo e deve exceder a perda total de suor. Monitorar o peso e a cor da urina antes e depois das sessões de treinamento e partidas é uma estratégia que contribui para educar o tenista sobre a importância da hidratação<sup>48,49</sup>.

O estudo de Bergeron *et al.*<sup>50</sup> indicou que, entre tenistas adolescentes, a bebida contendo carboidrato (bebida comercial com concentração de 6% de carboidrato e 21,1  $\mu\text{mol/l}$  de sódio) foi mais efetiva no controle do aumento da temperatura corporal do que a água, durante 120 min de jogo. Os autores atribuíram esse efeito à maior ingestão *ad libitum*, embora não significativa, da bebida contendo carboidrato, e à consequente maior retenção de líquido, que resultou menor percentual de variação de peso pós-exercício e de temperatura.

É fundamental que o tenista siga um plano de hidratação que minimize os efeitos do déficit hídrico na quadra e que otimize a disponibilidade de líquido, o consumo, o esvaziamento gástrico e a absorção. Para jogos superiores a 1 h de duração, recomendam-se bebidas contendo carboidratos<sup>12,48</sup>.

## ■ Massa óssea

Vários estudos já demonstraram que a atividade física é um dos fatores que colaboram para a aquisição de massa óssea. Os efeitos do exercício sobre a densidade óssea têm sido observados em vários locais do esqueleto, principalmente na coluna lombar e no fêmur proximal<sup>51,52</sup>. Juntamente com outros esportes (ginástica aeróbica de alto impacto, *steps*, corrida competitiva,

jogging, badmington, squash, futebol americano, rúgbi, hóquei, netball, voleibol e basquetebol), o tênis é classificado como uma modalidade de alto impacto<sup>53</sup>. Em exercícios de menor impacto não se observa ganho de vantagem osteogênica (p. ex., natação e ciclismo)<sup>54</sup>.

O efeito do treinamento no tênis tem sido investigado e se observou que este esporte exerce efeito importante na aquisição de massa óssea<sup>2,51,53,55</sup>. O efeito pode ser notado em vários pontos: espinha lombar, cabeça de fêmur e rádio. Haapasalo *et al.*<sup>55</sup> demonstraram que jogadores adolescentes (7 a 17 anos de idade) mostram diferença na densidade mineral óssea no braço que joga em relação ao braço que não joga. Essa diferença é influenciada pelo estágio de maturação sexual, tornando-se significante apenas a partir do estirão.

Kontulainen *et al.*<sup>56</sup> avaliaram 64 atletas adultas durante um período de 5 anos e observaram que o ganho de massa óssea foi maior (1,3 a 2,2 vezes) em jogadoras que iniciaram o treinamento mais cedo (idade média de início de 10,5 anos, antes da menarca) do que as que iniciaram o treinamento tardiamente (idade média de 26,4 anos, a partir de 1 ano após a menarca). Porém, a massa óssea mantinha-se adequada mesmo quando o treinamento diminuía, independentemente da idade em que iniciaram o treinamento. Outros estudos confirmam que o efeito sobre o conteúdo ósseo é mais intenso naqueles que iniciam o treinamento de tênis em idade precoce<sup>56-58</sup>.

Outros estudos encontraram dados mostrando variação do lado dominante em relação ao não dominante de 4 a 20%, em diferentes locais<sup>22,57-62</sup>. Isso parece ocorrer principalmente após o estirão pubertário, indicando o efeito localizado desse tipo de atividade<sup>43</sup>. Em contrapartida, a massa óssea do braço não dominante de tenistas pode ser menor do que no membro não dominante de adolescentes do sexo masculino sedentários, sugerindo um mecanismo de compensação<sup>22,63</sup>. A explicação para esse achado não está clara. Ballard e Wallace<sup>63</sup> sugeriram que possa existir mecanismo de compensação devido ao menor estresse mecânico sobre o antebraço não dominante.

Outra hipótese pode ser atribuída à maior área do antebraço dos tenistas, uma vez que a densidade mineral óssea (DMO; em g/cm<sup>2</sup>) baseia-se na razão entre a quantidade de tecido mineralizado (conteúdo mineral ósseo [CMO], em g) e a área projetada pelo osso avaliado (em cm<sup>2</sup>)<sup>64</sup>. Ainda, o antebraço não dominante pode funcionar como membro imobilizado ou em repouso e assim adquirir menor massa óssea ou apresentar maior perda óssea. No entanto, ainda não existem dados que demonstrem a relevância desse achado, tal como maior taxa de fraturas de antebraço em tenistas. No estudo de Juzwiak *et al.*<sup>22</sup>, os tenistas apresentaram maior área projetada do antebraço e, conseqüentemente, menor DMO. Especulou-se que o aumento da área desse local esquelético talvez possa refletir maior remodelamento ósseo, de forma que o efeito do treinamento intenso só se expresse em locais com maior impacto, não apresentando efeito sistêmico relevante. Nesse caso, o treinamento dos tenistas deve ser focado de modo a minimizar o efeito local-específico observado<sup>22</sup>.

A massa corporal, a composição corporal e a prática de exercício devem ser avaliadas nos estudos sobre a saúde óssea. Estudos indicam que a massa corporal apresenta profunda relação com a massa óssea e tem sido apontada como um bom preditor do conteúdo ósseo em crianças e adolescentes. O efeito é visto tanto em relação à massa de gordura como à massa magra sob várias condições de exercício, sendo maior nas regiões diretamente relacionadas aos grupos musculares mais utilizados<sup>53,65-68</sup>. No estudo de Juzwiak *et al.*<sup>22</sup> observou-se que, mesmo com maior conteúdo de massa corporal magra, os tenistas não tinham maior massa óssea do que os controles, a não ser em regiões específicas relacionadas, possivelmente, ao efeito piezoelétrico provocado pelo exercício (CMO do antebraço direito e DMO do trocanter). Além do maior remodelamento nesse

grupo, outra hipótese para explicar a ausência de efeito do exercício sobre a massa óssea pode estar associada à prática de exercício intenso ou excessivo, que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) e, assim, maior osteoclastogênese, bem como o comprometimento da formação óssea por supressão do eixo hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*)/fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulina-like growth factor I*) e aumento do cortisol plasmático<sup>69</sup>. Corroborando essa hipótese, Scheet *et al.*<sup>70</sup> verificaram que 90 min diários de exercício aeróbico, por 5 semanas, em meninos pré-púberes (9 a 11 anos) provocou aumento das citocinas pró-inflamatórias e supressão do eixo GH/IGF-I.

## ■ Cãibras

A deficiência de vários nutrientes pode ser a razão do desenvolvimento de cãibras durante exercício extenuante e prolongado: cálcio, potássio, magnésio, carboidrato e água. Embora a deficiência de outros minerais e condições fisiológicas possam causar a cãibra, as evidências sugerem que, no caso de tenistas que as apresentam, a principal causa é a intensa sudorese (repetidamente e em grande quantidade) decorrente do clima quente que provoca déficit de sódio<sup>46</sup>.

Em estudo que avaliou lesões em jogadores juniores brasileiros (10 a 18 anos de idade), participantes do circuito nacional de 2001, Teixeira Silva *et al.*<sup>71</sup> observaram que dos 280 atendimentos realizados em 151 atletas avaliados, 5,1% foram casos de cãibras. Em um estudo de caso, Bergeron<sup>72</sup> relatou um jogador de elite que sofria de cãibras, principalmente em situações de alta temperatura, que só respondeu à suplementação com sódio. Perdas excessivas e repetidas de água e sódio podem provocar alterações nas concentrações iônicas do espaço extracelular e deformações nos terminais dos nervos motores.

Alguns autores sugerem que a adição de sódio às bebidas de hidratação, em jogos de longa duração, possa ser uma medida importante para estimular a sede, melhorar a absorção da glicose, além de prevenir as cãibras decorrentes de perdas excessivas desse nutriente<sup>12,72</sup>.

## ► Squash

### ■ O jogo

As origens do *squash* não são claras. A primeira referência de um jogo em que a bola deveria bater nas paredes data de 1581. Por volta de 1865, um jogo que evoluiu de *Rackets*, jogado nas prisões inglesas, começou a ser praticado em uma quadra fechada na escola Harrow. As bolas da época, feitas de borracha fina, eram bastante moles e se desmanchavam quando rebatidas com muita força – daí a provável explicação para o uso da palavra *squash*, que em inglês significa “amassar, esmagar”. A fama do jogo tem crescido e atualmente é praticado em mais de 120 países<sup>73</sup>.

Em uma partida de *squash*, a bola pode bater em qualquer uma das paredes da quadra, sem ultrapassar uma linha horizontal que divide essas paredes. Cada um dos dois jogadores rebate a bola com uma raquete de diâmetro pequeno e o ponto só pode ser marcado pelo jogador no serviço. Ganha o *game* quem fizer 9 pontos. Uma partida é composta de três a cinco *games*. Um



*game* dura de 3 a 15 min<sup>74</sup>.

O *squash* é um jogo de moderada a alta intensidade que exige, da mesma forma que o tênis, condicionamento específico. Além da demanda de energia aeróbia, o esporte exige momentos de intensa atividade anaeróbia, envolvendo os sistemas de produção de energia anaeróbia. É jogado em local fechado e o calor e a umidade também devem ser fatores a considerar – relatam-se perdas de líquidos de 2 l/h e temperatura retal de 39°C<sup>75,76</sup>.

Chandler<sup>2</sup> menciona o estudo de Sharp, de 1988, que relata partidas com duração de 6 min a 2 h e 45 min, com aumento da frequência cardíaca a 80 a 90% logo nos primeiros minutos de jogo, mantendo-se assim durante toda a partida; a temperatura corporal aumentou em aproximadamente 2°C nos primeiros 40 min e, depois, de forma mais lenta.

## ■ Estratégias nutricionais

O gasto energético estimado em um jogo de *squash* é de 7,3 (*squash* geral) e de 12 MET<sup>27</sup>. Da mesma maneira que no tênis, especial atenção deve ser dada ao consumo de carboidratos e água.

O efeito dos carboidratos foi investigado em um estudo no qual oito jogadores acostumados com esforço extenuante participaram de *games* consumindo uma bebida comercial à base de polímeros de glicose. Testes de precisão da rebatida foram medidos após o aquecimento e os *games*, e os resultados indicaram que os escores obtidos foram melhores com o consumo de carboidratos<sup>2</sup>. Além de chegar ao momento da partida já hidratado, o jogador deve aproveitar o intervalo de 90 s entre os *games* para se hidratar<sup>73</sup>. Na recuperação, o atleta deve iniciar a reposição de carboidratos e fluidos.

Romer *et al.*<sup>77</sup> estudaram os efeitos da suplementação de creatina na *performance* no *squash*. Os atletas que receberam 0,075 g/kg<sup>-1</sup> de creatina, 4 vezes/dia durante 5 dias mostraram melhora no tempo de *sprint* em relação ao grupo-controle, que recebeu apenas maltodextrina. Os autores sugeriram que a creatina nesse esporte melhora a *performance* dos jogadores.

## ■ Imunidade

O *squash* competitivo é considerado um esporte altamente estressante, mental e fisicamente. Estudo publicado na Austrália examinou a relação dos níveis de imunoglobulina A (IgA) e a ocorrência de infecções do trato respiratório superior (ITRS) durante a temporada de outono e inverno em 14 atletas do time nacional (9 homens e 5 mulheres, de 18 a 30 anos de idade), selecionados porque apresentavam alta ocorrência de infecções. Durante o período de 10 semanas do estudo, 36% deles desenvolveram ITRS, com redução das IgA dois dias antes de ficarem doentes. Esses dados sugerem que os atletas de *squash* devem ser cuidadosamente monitorados, devem receber vacinação, minimizar sua exposição a microrganismos, reduzir fatores de estresse no treinamento, aumentar o período de repouso e otimizar a nutrição para diminuir os riscos de infecção<sup>78</sup>.

## ■ Massa óssea

Da mesma forma que no tênis, Kontulainen *et al.*<sup>60</sup> observaram que jogar *squash* é uma boa estratégia para se induzir o ganho de massa óssea, independentemente da idade de início de participação no esporte, e que essa massa se mantém mesmo com redução da atividade.



## ► Considerações finais

Tenistas e jogadores de *squash* estão constantemente procurando melhorar sua *performance* e ganhar uma vantagem competitiva sobre seus adversários. Entre os vários fatores que influenciam o desempenho esportivo no tênis, a nutrição deve receber especial atenção. Além da dieta equilibrada em todos os nutrientes, o atleta deve enfatizar o consumo de carboidrato em quantidades adequadas antes, durante e depois do exercício, além de seguir estratégias de hidratação previamente testadas.

## ► Referências bibliográficas

1. Encarta Encyclopedia. Tennis – History. Disponível em [http://encarta.msn.com/encyclopedia\\_761553181\\_2\\_\\_\\_\\_18/Tennis.html#s18](http://encarta.msn.com/encyclopedia_761553181_2____18/Tennis.html#s18). Acesso em 27/01/2004.
2. Chandler TJ. Physiology of racket sports. In: Garrel WE, Kirkendall DT (eds.). Exercise and sports science. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2000. Cap. 58 (p. 905-17).
3. Teles WA, Salve MGC. Qualidade de vida e tênis. Movimento & Percepção. 2004;4(4/5):28-39.
4. Fernandez J, Mendez-Villanueva A, Pluim BM. Intensity of tennis match play. Br J Sports Med. 2000;40:387-91.
5. Fernandez J, Mendez-Villanueva A, Pluim BM. Isner-Mahut match at the 2010 Wimbledon Championship. Disponível em [http://en.wikipedia.org/wiki/Isner%E2%80%93Mahut\\_match\\_at\\_the\\_2010\\_Wimbledon\\_Championships](http://en.wikipedia.org/wiki/Isner%E2%80%93Mahut_match_at_the_2010_Wimbledon_Championships). Acesso em 21/04/2012.
6. Kovacs MS. Applied physiology of tennis performance. Br J Sports Med. 2006;40:381-6.
7. Reid M. Physical training issues in tennis. J Med Sci Tennis. 2002;7(1). Disponível em <http://www.stms.nl/april2002/artikel15.htm>. Acesso em 27/01/2004.
8. König D, Keul J. Conditioning requirements in today's elite juniors. J Med Sci Tennis. 2000;2(5). Disponível em <http://stms.nl/oktober2000/artikel11.htm>. Acesso em 27/01/2004.
9. Pearson A. Speed, agility and quickness for tennis. Disponível em <http://www.stms.nl/march2001/artikel12.htm>. Acesso em 27/01/2004.
10. Groppe JL, Roetert EP. Applied physiology of tennis. Sports Med. 1992;14:260-8.
11. Parker-Simmons S. Nutritional recovery for tennis. In: Kovacs MS, Ellenbecker TS, Kibler WB (eds.). Tennis recovery: a comprehensive review of the research. United States Tennis Association; 2010 (p. 283-92).
12. Australian Sports Institute. Tennis. Disponível em <http://www.ais.org.au/nutrition/FuelTennis.htm>, 2009. Acesso em 20/04/2012.
13. Blomstrand E. The importance of recovery in tennis. Disponível em <http://www.stms.nl/oktober2002/artikel5.htm>. Acesso em 27/01/2004.
14. Davey P. Fatigue carbohydrate supplementation and skilled tennis performance. J Med Sci Tennis. 2001;6(3). Disponível em <http://www.stms.nl/march2001/artikel14.htm>. Acesso em 27/01/2004.
15. Marks BL. Health benefits for veteran (senior) tennis players. Br J Sports Med. 2006;40:469-76.
16. Boileau RA, Horswill CA. Body composition in sports: measurements and application for weight loss and gain. Garret Jr WE, Kirkendall DT (eds.). Exercise and Sport Science. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2000. Cap. 22 (p. 319-38).
17. Otis CL. The female athlete triad: too fit to quit or too thin to win? J Med Sci Tennis. 2000;5(2). Disponível em <http://www.stms.nl/oktober2000/artikel17.htm>. Acesso em 27/01/2004.
18. Puerta H, Maquirrian J. Body-composition profile of Argentine tennis players. J Med Sci Tennis. 2002;7(1).

19. Pereira CF. Perfil corporal de tenistas do campeonato brasileiro de tênis, ambos os sexos, categoria 16 anos. Um relato cineantropométrico. *Rev Trei Desp.* 2001;4:33-9.
20. Cócáro ES. Perfil nutricional de adolescentes praticantes de tênis de campo de nível competitivo. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de São Paulo; 2004.
21. Juzwiak CR, Amancio OMS, Vitalle MSS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Body composition and nutritional profile of adolescent tennis players. *J Sports Sci.* 2008;26(11):1209-17.
22. Juzwiak CR, Amancio OMS, Vitalle MSS, Szejnfeld VL, Pinheiro MM. Effect of calcium intake, tennis playing and body composition on bone mineral density of Brazilian male adolescent. *Int J Sport Nutr Exerc Metabolism.* 2008;18(5):524-38.
23. Gomes RV, Aoki MS. Consumo alimentar e perfil antropométrico de tenistas amadores e profissionais. *Rev Bras Med Esporte.* 2009;15(6):436-40.
24. Wilmore JH, Costill DL, Kennedy WL. *Physiology of Sport and Exercise.* 4. ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2008.
25. Harris MB. Weight concern, body image, and abnormal eating in college women tennis player and the coaches. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2000;10(1):1-15.
26. Marks BL, Galleher E, Moore T et al. Energy balance monitoring in tennis players. *J Medi Sci Tennis.* Disponível em <http://www.stms.nl/december2003/artikel13.htm>. Acesso em 27/01/2004.
27. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD et al. Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(8):1575-81.
28. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary references intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, proteins, and amino acids (macronutrients). Washington DC: National Academy Press; 2002.
29. Novas A, Rowbottom D, Jenkins DG. A practical method of estimating energy expenditure during tennis play. *J Sci Med Sport.* 2003;6(1):40-50.
30. Therminaris A, Dansou P. What is the importance of measuring heart rate and lactate levels in tennis player? Disponível em <http://www.stms.nl/oktober1999.artikel7.htm>. Acesso em 27/01/2004.
31. Love P. Sports food practices of elite tennis players. 14<sup>th</sup> International Tennis Federation – ITF Worldwide Coaches Workshop. “Quality Coaching for the future”. Turkey; 2005.
32. Kovacs MS. Carbohydrate intake and tennis: are there benefits? *Br J Sports Med.* 2006;40:e13.
33. Ferrauti A, Pluim BM, Bush T, Weber K. Blood glucose responses and incidence of hypoglycemia in elite tennis under practice and tournament conditions. *J Sci Med Sport.* 2003;6(1):28-39.
34. Vergauwen L, Brouns F, Hespel P. Carbohydrate supplementation improves stroke performance in tennis. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(8):1289-95.
35. Ferrauti A, Weber K, Struder HK. Metabolic and ergogenic effects of carbohydrate and caffeine beverages in tennis. *J Sports Med Phys Fitness.* 1997;37(4):258-66.
36. Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Diretriz da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. *Rev Bras Med Esporte.* 2009;15(3):3-12.
37. American College of Sports Medicine, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):709-31.
38. Saartok T. Protein recovery repair. *J Med Sci Tennis.* 2001;6(3). Disponível em <http://www.stms.nl/oktober2001/artikel6.htm>. Acesso em 27/01/2004.
39. Op’t Ejnde B, Vergauwen L, Hespel P. Creatine loading does not impact on stroke performance in tennis. *Int J Sports Med.* 2001;22(1):76-80.

40. Pluim BM, Ferrauti A, Broenkhof F et al. The effect of creatine supplementation on selected factors of tennis specific training. *Br J Sports Med.* 2006;40:507-12.
41. Hornery DJ, Farrow D, Mujika I, Young WB. Caffeine, carbohydrate, and cooling use during prolonged simulated tennis. *Int J Sports Physiol Performance.* 2007;2:423-38.
42. Williams MH. The ergogenics edge – pushing the limits of sports performance. Champaign, IL: Human Kinetics; 1997.
43. Ekblom B. Is there an increased need for essential nutrients in tennis training and match play? Disponível em <http://www.stms.nl/december2002/artikel14.htm>. Acesso em 27/01/2004.
44. Jiménez L, Richard R, Rieu M. Exercise, free radicals and antioxidants. Disponível em <http://www.stms.nl/oktober1999/artikel14.htm>. Acesso em 27/01/2004.
45. Magal M, Webster MJ, Sistrunk LE et al. Comparison of glycerol and water hydration regimens on tennis-related performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(1):150-6.
46. Bergeron MF, Armstrong CE, Maresh CM. Fluid and electrolyte balance associated with tennis match play in a hot environment. *Int J Sports Nutr.* 1995;(3):180-93.
47. Therminarius A, Dansou P, Chirpau-Oddou MF et al. Effects of age on heart rate response during a strenuous match of tennis. *J Sports Med Phys Fit.* 1990;30:389-96.
48. Pluim BM. Energy and fluid recovery. *J Med Sci Tennis.* 2001;6(3). Disponível em <http://www.stms.nl/oktober2001/artikel1.htm>. Acesso em 27/01/2004.
49. Pujol-Amat P. Nutrición, salud y rendimiento deportivo. 3. ed. Espax: Barcelona; 2002 (279 p.).
50. Bergeron MF, Waller JL, Marinik EL. Voluntary fluid intake and core temperature responses in adolescent tennis players: sport beverages *versus* water. *Br J Sports Med.* 2006;40:406-15.
51. McClanahan BS, Harmon-Clayton K, Ward KD et al. Side-to-side comparisons of bone mineral density in upper and lower limbs of collegiate athletes. *J Strength Cond Res.* 2002;16(4):586-90.
52. Weaver C. Calcium requirements of physically active people. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 suppl):579S-84S.
53. Ginty F, Rennie KL, Mils L et al. Positive site-specific association between bone mineral status, fitness, and time spent at high impact activities in 16-18 year-old boys. *Bone.* 2005;36:101-10.
54. Maïmoun L, Mariano-Goulart D, Couret I et al. Effects of physical activity that induce moderate external loading on bone metabolism in male athletes. *J Sports Sci.* 2004;22:875-83.
55. Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H et al. Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *J Bone Miner Res.* 1998;13(2):310-9.
56. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H et al. Good maintenance of exercise-induced bone gain with decreased training of female tennis and squash players: a prospective 5-year follow-up study of young and old starters and controls. *Bone Min Res.* 2001;16(2):195-201.
57. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M et al. Effect of starting physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Int Med.* 1995;123(1):27-31.
58. Ducher G, Jaffré C, Arlettaz A et al. Effects on long-term tennis playing on the muscle-bone relationship in the dominant and non-dominant forearms. *Can J Appl Physiol.* 2005;30(1):3-17.
59. Calbet JA, Moysi JS, Dorado C et al. Bone mineral content and density in professional tennis players. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(6):491-6.
60. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H et al. Changes in bone mineral content with decreased training in competitive young adult tennis players and controls: a prospective 4-yr follow-up. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(5):646-52.
61. Bass SL, Saxon L, Daly RM et al. The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *J Bone Miner Res.* 2002;17(12):2274-80.
62. Daly RM, Saxon L, Turner CH et al. The relationship between muscle size and bone geometry during growth

- and in response to exercise. *Bone*. 2004;34(2):281-7.
63. Ballard J, Wallace LS. Effect of physical activity on bone muscle, and fat masses in collegiate male tennis players and non-athletic controls [abstract]. [Presented at the 26th annual meeting of the Association for Bone and Mineral Research – ABMR; 2004 October 2-5; Seattle, USA].
64. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Mineral Res*. 1998;13(12):1814-21.
65. Pietrobelli A, Faith MS, Wang J, Brambilla P, Chiumello G, Heymsfield SB. Association of lean tissue and fat mass with bone mineral content in children and adolescents. *Obesity Res*. 2002;10(1):56-60.
66. Afghani A, Abbot AV, Wiswell RA, Jaque SV, Gleckner C, Schroeder ET et al. Bone mineral density in Hispanic women: role of aerobic capacity, fat free mass, and adiposity. *Int J Sports Med*. 2004;25:384-90.
67. Arabi A, Tamin H, Nabulsi M, Maalouf J, Khalifé H, Choucair M et al. Sex differences in the effect of body-composition variables on bone mass in healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1428-35.
68. Cobayashi F, Lopes LA, Taddei JAAC. Densidade mineral óssea de adolescentes com sobrepeso e obesidade. *J Ped*. 2005;81(4):337-42.
69. Nemet D, Youngman O, Kim H-S, Hill MA, Cooper DM. Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. *Pediatrics*. 2002;110(4):681-9.
70. Scheet TP, Nemet D, Stoppani J, Maresh CM, Newcomb R, Cooper D. The effect of endurance exercise – training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. *Pediatr Res*. 2002;52(4):491-7.
71. Teixeira Silva R, Takahashi R, Berra B. Medical assistance at the Brazilian Junior circuit – a one year prospective study. *J Sci Med Sport*. 2003;6(1):14-8.
72. Bergeron MF. Heat cramp during tennis. A case report. *Int J Sports Nutr*. 1996;6(1):62-8.
73. United States Squash Racquets Association. Disponível em [www.us-squash.org](http://www.us-squash.org). Acesso em 27/01/2004.
74. Federação Brasileira de Squash. Disponível em [www.squashbrasil.com.br](http://www.squashbrasil.com.br). Acesso em 27/01/2004.
75. Locke S, Colquhoun D, Briner M et al. Squash rackets. A review of physiology and medicine. *Sports Med*. 1997;23(2):130-8.
76. Mompetit RR. Applied in physiology of squash. *Sports Med*. 1990;10(1):31-41.
77. Romer LM, Barrington JP, Jeukendrup AE. Effects of oral creatine supplementation on high intensity, intermittent performance in competitive squash players. *Int J Sports Med*. 2001;22(8):546-52.
78. Mar S. Adaptogens: overtraining, infections, and the squash player. Disponível em <http://207.136.67.23/squashlink/art2.htm>. Acesso em 27/01/2004.



# Ginástica Olímpica

Thaiz Mattos Sureira



## ► Introdução

Foi na Grécia que a ginástica alcançou um lugar de destaque na sociedade, tornando-se uma atividade de fundamental importância para o desenvolvimento cultural do indivíduo, pois entre os gregos os exercícios físicos eram motivo de competição. Durante a Idade Média, houve um desinteresse total pela ginástica como competição e seu aproveitamento esportivo ressurgiu na Europa apenas no início do século XVIII, segundo Paiva<sup>1</sup>.

Ginástica olímpica, nome popularizado no Brasil e oficializado junto ao Conselho de Desportos, é também conhecida com outras denominações, tais como ginástica de solo, ginástica de solo e aparelhos, ginástica em aparelhos, ginástica desportiva e ginástica artística. Foi iniciada na Alemanha por Basedow e Guts Muths, mas se desenvolveu em virtude da impulsão dada por Friedrich Ludwig Jahn, que edificou em 1811, em uma floresta de Berlim, o primeiro ginásio ao ar livre para o treinamento físico da mocidade prussiana<sup>2</sup>.

A ginástica baseia-se na evolução técnica de diversos exercícios. Para os homens, as provas são barra fixa, barras paralelas, cavalo com alças, salto sobre o cavalo, argolas e solo. As mulheres disputam exercícios de solo (com fundo musical), salto sobre cavalo, barras assimétricas e trave de equilíbrio<sup>2</sup>.

A ginástica olímpica tornou-se uma modalidade esportiva de alto nível e vem demonstrando grande popularidade, aumentando o número de participantes, principalmente do sexo feminino<sup>3</sup>. É

importante notar que, com o passar do tempo, cada vez mais jovens com menos idade despontam no panorama mundial. Por exemplo, a média de idade cronológica das ginastas que participaram das Olimpíadas de Tóquio, em 1964, era de 22,7 anos; já no Campeonato Mundial realizado em Roterdã, em 1987, foi de 16,5 anos<sup>4</sup>, demonstrando precocidade na participação de jovens em campeonatos de alto nível. Adolescentes ou crianças são selecionadas por suas habilidades para determinadas modalidades esportivas, tornando-se especialistas com pouca idade.

A ginástica faz parte das Olimpíadas desde as competições de Berlim (1936), quando foram criadas as categorias masculina e feminina, individual e por equipe. A primeira participação do Brasil no esporte em uma Olimpíada foi em Moscou (1980), com Claudia Guimarães e João Luiz Ribeiro. Nos Jogos de Sydney em 2000, o Brasil conseguiu entrar para a história com a ginasta Daniele Hypólito, que terminou a competição em vigésimo lugar, o melhor resultado até então do país nos Jogos Olímpicos<sup>2</sup>.

O aumento do esforço físico decorrente do exercício e a inadequação dietética expõem as ginastas a distúrbios de toda ordem, tais como amenorreia, osteoporose e distúrbios alimentares<sup>5,6</sup>.

Na ginástica olímpica, as atletas começam os treinamentos cada vez mais cedo, os quais são muito extenuantes e requerem da ginasta força, velocidade, graça e estética, segundo Cupisti *et al.*<sup>7</sup>. Esse esporte demanda um percentual de gordura muito baixo, a fim de maximizar a força do peso corporal. Muitas vezes, o peso corporal é relacionado à melhor *performance*; em consequência, algumas atletas utilizam práticas dietéticas restritivas, dentre as quais podem ser citadas o jejum, o uso de inibidores de apetite, laxativos, diuréticos e indução de vômitos, que podem caracterizar distúrbios como anorexia nervosa e bulimia nervosa<sup>8</sup>.

A ingestão adequada de alimentos é importante para o crescimento e o treinamento físico, uma vez que o gasto energético nesse esporte é elevado. Sendo assim, a alimentação dessas atletas deve garantir as necessidades nutricionais para os adequados desenvolvimento e crescimento e para suprir o gasto calórico despendido nas atividades relacionadas à ginástica<sup>9</sup>.

## ► Avaliação da composição corporal

Os indicadores para avaliar o estado nutricional de adolescentes ginastas são os mesmos empregados para avaliar crianças, porém, os critérios de aplicação e a interpretação dos dados são mais complexos. Adolescentes de mesma idade e sexo podem se encontrar em estágios distintos de maturação sexual, o que torna difícil a formação de referências que privilegiem a grande variação individual quanto à época de aparecimento dos acontecimentos pubertários. Nesse período, a idade cronológica é um referencial pouco consistente para caracterizar o crescimento, sendo necessário associar muito indicadores para classificar o estado nutricional de adolescentes<sup>6</sup>.

Theintz *et al.*<sup>10</sup> verificaram, em estudo, que os indicadores mais válidos para classificar o estado nutricional são a dobra cutânea tricipital, para o sexo masculino, e o índice de massa corporal (IMC), para o sexo feminino; entretanto, é necessário ressaltar que nenhum indicador antropométrico isolado é suficientemente fidedigno para avaliação do estado nutricional. Recomenda-se usar dobras cutâneas para confirmar os dados do IMC.

A estatura e o peso corporal vêm sendo considerados duas desvantagens em atletas que praticam ginástica olímpica, cujos exercícios requerem agilidade, leveza e força. No entanto, a



própria natureza do esporte é vista como um fator seletivo por si só: crianças mais baixas e aquelas com peso corporal menor têm maior impulsão e saltam levemente. As atletas de ginástica olímpica são mais baixas, magras e musculosas do que as praticantes de outras modalidades<sup>11</sup>.

Pesquisas confirmam um perfil antropométrico e de composição corporal diferenciado nessas atletas. Entretanto, os autores discutem se essas características são decorrentes do treinamento ou de déficits nutricionais<sup>8,11</sup>. Com relação ao percentual de gordura corporal, estudos comprovam que atletas de 11 a 14 anos de idade possuem 14,9% de gordura corporal<sup>10</sup>; contudo, outros valores foram encontrados por Benardot e Czerwinski<sup>12</sup>, que obtiveram 9,2% de gordura corporal em atletas da Associação Independente de Clubes de Ginastas dos EUA. Esses achados sugerem que a intensa participação em atividades físicas modifica o conteúdo de gordura corporal, gerando valores mais baixos para as atletas em comparação com os encontrados em adolescentes brasileiras não atletas.

Em relação aos homens há consenso de que o percentual de gordura corporal não deve ser inferior a 5%, por que esta é a quantidade mínima de gordura corporal para um bom funcionamento fisiológico e metabólico; já para mulheres, recomenda-se uma variação de 12 a 16% de gordura corporal<sup>1,13</sup>.

Contudo, a ocorrência de amenorreia em atletas de ginástica olímpica implica que são fundamentais pelo menos 17% de gordura corporal para que haja a menarca e 22% para a manutenção dos ciclos menstruais, principalmente nas idades de 13 a 16 anos. Na década de 1970, os treinadores já suspeitavam de que a frequência de atletas amenorreicas era alta entre aquelas que treinavam intensamente<sup>14</sup>.

O estudo de Lindholm *et al.*<sup>15</sup> com um grupo de 28 ginastas de elite, membros da Sociedade Sueca de Ginástica, que treinava de 10 a 20 h por semana, demonstrou que elas se caracterizam por ser menores e por possuírem peso corporal inferior ao de outras meninas de mesma faixa etária, mas não praticantes de ginástica olímpica ou de outro esporte.

As dobras cutâneas são utilizadas como medidas de adiposidade. As mais usadas para esse fim em crianças e adolescentes são a tricipital e a subescapular. Com a soma dessas duas dobras cutâneas é possível obter a porcentagem de gordura corporal pela fórmula de Slaughter<sup>16,17</sup>. Contudo, é importante que se empregue a fórmula preditiva adequada para o público a ser avaliado, a fim de que os dados obtidos representem de forma real o perfil da população.

## ► **Maturação sexual**

A puberdade é caracterizada pelas mudanças biológicas determinadas pelo desencadeamento dos estímulos hormonais do eixo hipotálamo-hipófise-gonadol. O início do processo é influenciado por fatores ambientais, nutricionais e sociais. Mudanças físicas observadas nos adolescentes, como o desenvolvimento das mamas e dos pelos pubianos e a maturação da genitália, ocorrem algum tempo após as primeiras modificações hormonais. A maioria das ações hormonais converge para a condrogênese, ou seja, o crescimento ósseo; o hormônio do crescimento tem papel importante na composição corporal, além de controlar o crescimento, agindo na distribuição do tecido adiposo e no metabolismo de proteínas, carboidratos, lipídios, minerais e água<sup>8,12,18</sup>.

A partir dos hormônios sexuais, as transformações físicas que ocorrem na adolescência apresentam diferenças entre os meninos e as meninas, que podem ser claramente observadas durante o estirão. Durante esse processo, são estabelecidos estágios de maturação sexual, que

recebem o nome de estágios de Tanner<sup>19</sup>. Esses critérios, enumerados de 1 a 5, consideram as mamas, os pelos pubianos e a genitália masculina. A avaliação é feita mediante exame físico por um médico que tenha experiência com adolescentes; em situações que impeçam a obtenção do diagnóstico clínico, o profissional pode utilizar a autoavaliação, método que foi validado e pode ser uma alternativa para se conhecer o estágio puberal. O método de aplicação por autoavaliação das pranchas de Tanner segue a seguinte forma de aplicação: em uma sala comum, mas, individualmente, apresentam-se as pranchas com as fotografias dos diferentes estágios de desenvolvimento para cada característica sexual secundária (mamas, pelos pubianos e genitália); o adolescente observa as fotos com atenção, devendo depois marcar na ficha de avaliação o número da foto que mais se parece com ele naquele momento<sup>20,21</sup>.

Os efeitos da alta intensidade do treinamento afetam o desenvolvimento puberal de ginastas olímpicas femininas. Em estudo de Georgopoulos *et al.*<sup>22</sup> com 22 ginastas olímpicas femininas, concluiu-se que estas atletas demonstraram atraso na idade cronológica de 1,7 ano quando comparadas com adolescentes de mesma faixa etária que não praticavam qualquer esporte.

O estirão puberal dura 3 a 4 anos e representa um ganho de aproximadamente 20% da estatura e 50% do peso adulto do indivíduo, além de se caracterizar por um período de maior demanda de energia, proteína e micronutrientes<sup>23</sup>.

Assim, o estadiamento da puberdade torna-se uma medida importante para a caracterização do grau de maturação do adolescente, facilitando a compreensão e o manejo de problemas comuns nessa faixa etária<sup>22</sup>.

Weimann *et al.*<sup>24</sup> estudaram as perturbações peripuberais em ginastas de elite com média de idade de 12,4 anos e constataram haver um retardo no desenvolvimento puberal quando comparados com um grupo-controle composto de meninas com idades médias de 13,6 anos. As ginastas que têm mais acentuado atraso no desenvolvimento são as que mais se destacam em competições e seguem a carreira esportiva em ginástica olímpica e possuem mínima quantidade de tecido adiposo; esse atraso perfaz 2,5 anos no desenvolvimento pré-puberal.

É importante também, no caso de meninas, questionar a idade de menarca, uma vez que na literatura existem várias observações demonstrando que meninas que já passaram pela menarca são mais altas, mais pesadas e têm maiores taxas de sobrepeso do que aquelas, da mesma idade, que ainda não menstruaram; sendo assim, no caso de ginastas com pouco ou baixo percentual de tecido adiposo, há uma desaceleração na velocidade de conversão para estrogênio e, portanto, maior chance de ocorrerem atrasos na menarca<sup>20,24</sup>. A menarca também é influenciada por fatores genéticos, sociais e nutricionais e disfunções crônicas<sup>9</sup>.

## ► Necessidades nutricionais

### ■ Gasto energético

Atualmente, o gasto energético dos ginastas pode ser calculado pelo método de Bouchard, pelo qual é possível o cálculo do gasto energético de cada ciclo de treino, já que durante uma semana a intensidade e o objetivo do treino variam, podendo ser classificados como categoria 6 ou até 9. É importante conversar com o técnico para identificar os ciclos semanais, bem como a intensidade e o estilo do treino; assistir ao treinamento de cada ciclo também se faz muito importante para melhor classificação das categorias.

A ingestão adequada de calorias é importante para o crescimento e o treinamento físico: a alimentação dessas atletas deve garantir as necessidades nutricionais para adequados desenvolvimento e crescimento e para suprir o gasto calórico despendido nas atividades esportivas<sup>15,24</sup>.

Muitos estudos demonstram que as atletas de ginástica consomem calorias e nutrientes abaixo do recomendado, insuficientes para suprir as necessidades diárias referentes à idade e à atividade esportiva<sup>7,15</sup>, além de provocar o atraso na puberdade, causar distúrbios no crescimento e induzir amenorreia, a qual é fator prejudicial ao desenvolvimento ósseo<sup>24</sup>.

O equilíbrio energético negativo decorre de ingestão inadequada devido a restrições energéticas associadas a determinados esportes, podendo inibir a produção de fatores de crescimento típicos para o desenvolvimento normal. A utilização de dietas restritas é uma prática comum entre atletas de determinadas modalidades, que têm estética e composição corporais como fatores essenciais para uma ótima *performance*<sup>23,25,26</sup>.

Cupisti *et al.*<sup>7</sup>, avaliando 20 ginastas femininas de elite da equipe nacional italiana, com idades entre 14 e 18 anos, e comparando-as com um grupo-controle, observaram que as ginastas consomem significativamente menor quantidade calórica em relação à estimativa energética. Esse fato também foi relatado por Deutz *et al.*<sup>8</sup>. Resumindo, entre as ginastas de elite ocorre um grande déficit entre o requerimento energético estimado e o consumido, fato comum em esportes em que a estética é importante para a *performance* da atleta. Muitos estudos sugerem que as atletas com deficiência energética têm como resultado uma adaptação crônica a essa deficiência calórica, porém ainda são necessários maiores esclarecimentos para sustentarmos tal afirmação<sup>18</sup>. O desvio no consumo de energia traz consigo alterações metabólicas e fisiológicas, como a diminuição de insulina e a menor atividade de 5-monodi-iodinase, enzima implicada no metabolismo da tireoide<sup>25</sup>. Além disso, o equilíbrio energético negativo está associado à incidência de amenorreia entre as atletas. Conforme sugerem algumas pesquisas, em baixa ingestão energética verifica-se uma possível utilização proteica para fins energéticos, com riscos relacionados ao crescimento.

## ■ Macronutrientes

No estudo de Cupisti *et al.*<sup>7</sup> também se verificou que as ginastas estudadas consumiam 15,2% ( $\pm 1,5$ ) de proteínas, 52,8% ( $\pm 6,5$ ) de carboidratos e 30,8% ( $\pm 5,7$ ) de lipídios, dados estes bem aproximados dos obtidos por Lindholm *et al.*<sup>15</sup> com ginastas rítmicas de elite. Os autores relatam que elas consumiam 52% ( $\pm 3$ ) de carboidrato, 15% ( $\pm 2$ ) de proteína e 32% ( $\pm 4$ ) de lipídios. Devemos nos ater ao fato de que os valores de proteína e lipídios estão próximos do limite. Todavia, o carboidrato encontra-se próximo do valor mínimo de ingestão. Considerando o grande gasto calórico do treinamento de ginástica olímpica, a ingestão inadequada de carboidrato pode ocasionar um impacto negativo no armazenamento de glicogênio muscular, reduzindo a capacidade de treinamento e a *performance*<sup>15</sup>. O mecanismo seguido para se evitar esse efeito é o aumento dos estoques de glicogênio muscular antes de se iniciar o treinamento, retardando a fadiga muscular<sup>7,8,18,23</sup>. Sherman e Wimer<sup>27</sup> recomendam um consumo diário de 8 a 11 g de carboidrato/kg de peso por dia para quem treina intensamente durante 2 h ou mais. Segundo Tarnopolsky *et al.*<sup>28</sup>, a ingestão de proteína para ativar a máxima deposição no músculo deve ser de 1,5 g/kg de peso/dia, sendo que a ingestão de proteína acima de 1,76 g/kg/dia é oxidada como energia e não se nota aumento na síntese proteica.

Em decorrência da ingestão inadequada de carboidrato, a atleta pode entrar em *overtraining* e este quadro pode ser agravado juntamente com a alta intensidade do treinamento, desencadeando em atletas femininas o processo chamado de “tríade da mulher atleta”<sup>27</sup>.

## ■ Micronutrientes

A ingestão energética inadequada também está associada à ingestão marginal de macro e micronutrientes, principalmente de carboidratos, piridoxina, cálcio, folato, zinco, ferro e magnésio. Tal associação tem consequências prejudiciais sobre o crescimento, tais como o aumento do risco de aparecimento de doenças e a diminuição da taxa metabólica, exacerbando a necessidade de dietas ainda mais restritas para se conseguir a perda de peso desejada, o que é totalmente contraindicado<sup>29</sup>.

Os minerais que mais são afetados pela baixa ingestão alimentar das ginastas são cálcio, magnésio, zinco e ferro. A inadequação do consumo de magnésio e zinco deve ser vista com cuidado, pois os dados de composição destes nutrientes ainda não estão disponíveis para todos os alimentos<sup>30</sup>. O magnésio exerce vários papéis no metabolismo, e participa de mais de 300 reações, destacando-se as referentes ao ciclo de Krebs, ao metabolismo dos lipídios e à ativação dos aminoácidos; além disto, o magnésio participa da síntese da glutathione, que atua como importante antioxidante<sup>31</sup>. Evidências mostram que o magnésio associado ao zinco promove melhora da força e da função cardiorrespiratória de atletas. O zinco também está relacionado à homeostase dos hormônios tireoidianos. A perda de zinco pelo suor está diretamente ligada à fadiga e ao decréscimo na capacidade de *endurance*. A deficiência de zinco é difícil de ser detectada pela falta de indicadores bioquímicos precisos para tal mineral; em atletas, a deficiência pode provocar fadiga crônica, maior risco de osteoporose, perda do paladar, retardo na maturação sexual (fato este característico em ginastas, conforme descrito anteriormente) e retardo no crescimento, sendo a deficiência mais comum em mulheres<sup>32</sup>.

A ingestão de cálcio é uma das grandes preocupações dos profissionais e estudiosos da saúde do adolescente, porque durante essa fase há aumento da retenção de cálcio para a formação óssea e é um período crítico de mineralização dos ossos, o que poderá influenciar futuramente o aparecimento de osteoporose<sup>5</sup>. O período entre os 9 e os 17 anos de idade parece ser crucial para o pico de massa óssea. O período de acúmulo de massa óssea estende-se desde o início da puberdade até os 20 anos. Os meninos têm maior acréscimo de deposição de massa óssea aos 13,5 anos e as meninas, por volta dos 11,6 anos de idade<sup>33</sup>.

O pico de massa óssea é o resultado da interação entre fatores endógenos (genéticos e endócrinos) e exógenos (nutrição e atividade física). Supõe-se que o fator genético contribua com 80% da massa óssea e o ambiente com os 20% restantes. Durante a puberdade, obtêm-se 40% da massa óssea observada no adulto. De 90 a 95% do conteúdo mineral ósseo são alcançados no final do crescimento longitudinal, mas um adicional de 5 a 10% pode ser obtido após a estatura máxima ter sido atingida<sup>5</sup>. Mais especificamente, 50% do acúmulo do conteúdo mineral ósseo da coluna vertebral (L2-L4) surgem entre os primeiros meses de vida e o início do desenvolvimento pubertário<sup>34</sup>.

Com relação ao cálcio, o consumo deste mineral é particularmente importante para a maximização da densidade óssea até a idade de 24 anos, visto que as fraturas são mais comuns em atletas com baixa densidade óssea e irregularidades menstruais<sup>20</sup>. Principalmente durante a

infância e a adolescência, a prevenção primária da osteoporose está relacionada à máxima obtenção da densidade mineral óssea pela ingestão adequada de cálcio<sup>5</sup>. Além disso, esse nutriente é também perdido no suor e o exercício pode aumentar a sua necessidade em atletas. É importante lembrar que apenas 20 a 30% do cálcio ingerido são absorvidos. Essa taxa de absorção pode ser ajustada às necessidades do organismo, ou seja, aumenta com a deficiência e diminui quando há excesso de cálcio circulante<sup>35</sup>.

Alguns trabalhos relatados na literatura mostram que altas ingestões de produtos ricos em cálcio estão associadas a maior densidade mineral óssea, como confirmam os dados de Sandle *et al.*<sup>36</sup>, mostrando que mulheres que relatam consumir fontes alimentares de cálcio em todas as refeições, durante a infância e a adolescência, têm maior densidade óssea quando comparadas com as que relataram baixo consumo na mesma fase.

A falta de atividade física exerce uma influência negativa sobre a densidade mineral óssea, e o efeito das forças mecânicas sobre o osso é mais evidente nos estados extremos, como o repouso no leito e o treinamento atlético vigoroso. Na falta de peso ou de gravidade e no repouso, o conteúdo mineral ósseo da coluna e o calcâneo diminuem em torno de 1% semanalmente. Sabe-se que a remoção ou a redução das forças musculares ou gravitacionais nos segmentos ósseos causaria atrofia óssea<sup>5,34</sup>. Qualquer alteração na carga mecânica sobre o osso resultará em uma resposta fisiológica. Essa resposta do sistema ósseo está relacionada à atividade física em duas situações denominadas reações de estresse ósseo e fraturas de estresse. A primeira foi caracterizada como reação óssea a cargas repetitivas dentro da faixa fisiológica. A segunda, como uma reação que produz diminuição estrutural por acúmulo de microtraumas repetitivos, por falência no sistema ósseo para manter a integridade óssea. Como resultado dessas duas situações, o treinamento com atividades físicas pode produzir efeitos positivos ou negativos sobre a massa óssea<sup>35,36</sup>.

A massa óssea em mulheres atletas é motivo de várias pesquisas, cuja maioria encontra diminuição dessa massa em mulheres atletas que se tornam amenorreicas. Além das alterações menstruais, a alimentação inadequada das atletas pode contribuir para menor densidade mineral óssea e também aumentar os riscos de lesões esportivas. A atividade física extrema em mulheres também pode levar à perda óssea pelo aumento da reabsorção<sup>6</sup>.

Courteix *et al.*<sup>37</sup> pesquisaram um grupo de adolescentes que praticavam ginástica olímpica, natação e não atletas e encontraram baixa ingestão de cálcio; o grupo das ginastas ingeria 960 mg/dia, o grupo das nadadoras, 893 mg/dia e o grupo das não atletas, 1.008 mg/dia. É importante lembrar a dificuldade de se alcançar as recomendações por conta do baixo consumo alimentar. Diante desse problema, sugere-se a suplementação desse mineral para minimizar os efeitos prejudiciais de sua deficiência.

Quanto ao consumo de ferro, um aporte subótimo é um fato comum em atletas que praticam esportes em que a estética é motivo de pontuação<sup>29</sup>. Segundo Baynes e Bothwell<sup>38</sup>, a deficiência de ferro em atletas varia de 9,5 a 57% para os estados subclínicos e de 6,7 a 11% para a anemia instalada, dependendo de grupo, idade e esporte, pois uma dieta pobre em ferro, associada a um longo período de crescimento, pode comprometer as reservas desse micronutriente. A explicação para tal conclusão é amparada no fato de que o ferro é essencial para o crescimento e o desenvolvimento da criança ou adolescente e uma associação negativa entre os indicadores hematológicos e antropométricos deveria ser esperada. Portanto, a deficiência de ferro acarreta prejuízo muito maior na saúde do atleta do que simplesmente na *performance* esportiva; por



exemplo, as funções gastrintestinais, neurológicas e imunológicas podem ser negativamente afetadas<sup>39</sup>.

A deficiência de ferro progride em três estágios sequenciais:

- Equilíbrio negativo, que causaria depleção dos estoques da medula óssea, do fígado e do baço
- Menos eritropoese com redução do ferro disponível
- Queda na produção de hemoglobina e anemia microcítica e hipocrômica.

Taboada<sup>40</sup> faz a síntese dos efeitos da carência de ferro:

- Queda da concentração de hemoglobina anterior à anemia provoca diminuição das ferroenzimas e consequente prejuízo à respiração mitocondrial e ao metabolismo energético
- No sistema muscular, provoca diminuição da produção de energia, que se traduz na tendência à inatividade física e à hipotonia muscular
- No sistema nervoso central acarreta redução da síntese de catecolaminas e os consequentes sintomas de irritabilidade, fadiga, diminuição da atenção, apatia e falta de interesse
- Na pele e nas mucosas podem ocorrer estomatite angular, glossite, esofagite e unhas fracas
- No trato gastrintestinal pode provocar anorexia e diminuição da acidez gástrica, podendo levar à síndrome de má absorção
- No sistema imunológico diminui a atividade bactericida e a imunidade celular.

A deficiência de ferro leva à anemia e pode prejudicar o desempenho físico; entretanto, o excesso desse mineral pode ser aterogênico e favorecer o aparecimento de cânceres de fígado e colorretal<sup>41</sup>. Contudo, a deficiência em atletas não surge bruscamente com a aparição de anemia, mas advém, de forma gradual, de um equilíbrio negativo de ferro<sup>29</sup>.

A anemia afeta o consumo máximo de oxigênio (diminuindo o metabolismo oxidativo muscular), acarretando diminuição da *performance* física em situações de exercícios curtos e intensos. Por sua vez, a redução de ferro tecidual ocasiona redução de mioglobina, diminuição da capacidade aeróbica muscular e prejuízo nos exercícios de resistência<sup>42</sup>.

A deficiência de ferro é muito comum entre atletas femininas, apesar dos dados referentes ao ferro na população esportista serem escassos, não permitindo a caracterização do quadro epidemiológico da deficiência nessa população. Os primeiros sintomas são redução do desempenho máximo, náuseas e sensação de músculos pesados, “queimando”; alteração da capacidade oxidativa do músculo; desvio da produção de energia para a via anaeróbica. Com o acúmulo de lactato, há o desejo intenso de consumir bebidas geladas e vegetais crus e frescos<sup>43</sup>. Outros fatores que podem interferir no surgimento da anemia são a biodisponibilidade de ferro e a má absorção. No que se refere à biodisponibilidade, os alimentos de origem animal contêm ferro orgânico, que apresenta melhor índice de absorção. Existem alguns fatores que afetam a absorção e alguns podem maximizá-la, como secreção de ácido clorídrico, vitamina C, déficit de ferro, ingestão de carnes, dieta hiperproteica, cobre, cobalto e manganês. Porém, existem outros fatores que diminuem a absorção de ferro: acloridria, antiácidos, déficit de cobre, ingestão de fosfatos,



cálcio e cafeína, fitatos, oxalatos e aumento da motilidade intestinal<sup>44</sup>.

Ginastas do sexo feminino apresentam risco maior para a deficiência de ferro devido a suas maiores necessidades fisiológicas, baixo consumo energético (relacionado ao controle de peso), ingestão inadequada de ferro e perdas de ferro associadas à prática esportiva, dentre outras, como perdas pela transpiração, menstruação, microlesões gastrintestinais, urina e hemólise intravascular<sup>25,45</sup>. A ingestão insuficiente de ferro pode diminuir o desempenho, interferindo no treinamento, independentemente do grau de deficiência<sup>24,46</sup>. A média do consumo de ferro entre ginastas de elite não atinge 100% da recomendação do National Research Council (NRC) de 1989. Isso é acarretado principalmente pela restrição calórica comum no meio esportivo da ginástica olímpica<sup>7</sup>. A deficiência de ferro para um atleta tem grande influência, principalmente no transporte de oxigênio e, no caso de mulheres esportistas, contribui para a fadiga e a diminuição da *performance*<sup>43</sup>.

Os níveis de ferro são normalmente avaliados por vários parâmetros hematológicos: hemoglobina, hematócrito e contagem de células vermelhas (hemácias). Além desses parâmetros bioquímicos, também são utilizados ferro sérico, transferrina e ferritina<sup>47</sup>.

A influência da atividade física nas variáveis hematológicas vem sendo estudada de diversas formas e autores demonstram diminuição de hemácias, hemoglobina e hematócrito em atletas de diferentes modalidades esportivas<sup>8</sup> ou comparando-se atletas a controles fisicamente inativos<sup>48</sup>. Outros relatam que essa redução não depende somente da atividade física, mas também do tipo de exercício. O mecanismo de adaptação a essas alterações vem sendo amplamente investigado e pode estar relacionado à expansão do volume sanguíneo induzida pelo exercício ou à hemólise osmótica/oxidativa ou, ainda, à hemólise mecânica<sup>49-51</sup>.

Para a análise de hemólise é importante fazer a dosagem de haptoglobina, um grupo de proteínas descritas por Polonowski e Jayle, em 1939, que apresenta a propriedade de se ligar à hemoglobina formando um complexo estável que, posteriormente, é metabolizado pelo fígado e impede a perda renal de proteína e ferro. Os níveis de haptoglobina diminuem com hemólises e insuficiência hepática, ao passo que com infecções, neoplasias malignas e doenças cardiovasculares existe um aumento. A dosagem é pelo método de imunoensaio turbidimétrico<sup>52,53</sup>. É essencial que também seja feita a dosagem de bilirrubina total e frações para descartar qualquer possibilidade de doenças hemolíticas, que se correlacionam diretamente com a haptoglobina no diagnóstico de hemólise induzida por exercício; o método utilizado é o do ácido sulfanílico diazotado. Vale lembrar que é necessária a coleta de material para os exames de urina I, microalbuminúria, parasitológico e pesquisa de sangue oculto, para monitorar a perda de ferro por outras vias que não estejam relacionadas à hemólise causada pela atividade física<sup>52,54,55</sup>.

Ao contrário de outras investigações associadas à hemólise, em que um tipo de esporte de resistência (principalmente fundistas) é comparado com esportes de força ou com a população normal, em investigação conduzida por Prioste<sup>50</sup> avaliaram-se atletas masculinos com idades entre 14 e 19 anos, de várias categorias de esportes (futebol, caratê *kumite*, corrida de curta distância, natação e ciclismo), cujas medidas de haptoglobina se mantiveram dentro da faixa de normalidade, embora com significativa diferença entre algumas modalidades, sendo elevados os índices na modalidade de ciclismo. Contudo, não há comentários sobre as possíveis causas de tais resultados e, especulativamente, essa diferença pode estar relacionada à compressão hepática que esses atletas sofrem durante a prática do ciclismo<sup>50</sup>.

Muitos estudos têm comentado que a hemólise intravascular também contribui para a

deficiência de ferro. A hemólise resultante do impacto dos pés contra o solo também pode favorecer, de certa forma, o desenvolvimento de anemia ou deficiência de ferro. Contudo, a hemólise por si só não leva à deficiência de ferro, porque o ferro liberado pode ser reutilizado pelo organismo por novas hemácias; entretanto, quando a hemólise é intensa, perdas de ferro podem ocorrer pela urina e fezes, causando desequilíbrio dos estoques, pois ao sofrerem um impacto, as hemácias destruídas liberam hemoglobina, que posteriormente se combina com a haptoglobina plasmática, a qual leva a hemoglobina ao fígado, onde o ferro é armazenado. No caso de um impacto mais intenso e repetitivo, o nível de haptoglobina plasmática pode se esgotar, não comportando a quantidade de hemácias destruídas, fazendo com que a hemoglobina liberada se misture com a urina (hemoglobinúria)<sup>56,57</sup>.

Temperatura elevada e presença de lactato podem contribuir para a fragilidade das hemácias e para o aumento da hemólise. A diminuição constante nos níveis de haptoglobina sugere um estado hemolítico crônico bem documentado em atletas<sup>54,58</sup>.

A principal causa de hemólise pós-exercício são as alterações na homeostase oxidativa do sangue, resultando em peroxidação lipídica da membrana celular, seguida da produção de radicais livres<sup>50</sup>.

Recentemente, Telford *et al.*<sup>59</sup> atribuíram ao impacto mecânico a principal causa da hemólise induzida por exercício em corredores em detrimento do estresse circulatório ou oxidativo.

Após essa discussão sobre os minerais, a suplementação em atletas de ginástica olímpica pode ser indispensável para que se atinjam as necessidades diárias recomendadas para a homeostase metabólica e, sobretudo, para uma ótima *performance* atlética, uma vez o controle de peso, para tal modalidade, ser preciso para garantir alto rendimento e *performance*.

Além da ingestão inadequada de nutrientes, muitas situações frequentes entre as adolescentes podem afetar o estado nutricional, tais como doenças relacionadas a nutrição, fatores psicossociais, além de estilo de vida<sup>60</sup>.

## ► Transtornos alimentares

A adolescência é uma fase que se caracteriza por intensa transição; algumas teorias psicológicas afirmam que o indivíduo se separa de sua família para a formação de uma identidade própria, e algumas vezes o sujeito procura uma referência externa. E é nessa fase também que a imagem corporal do adolescente se transforma, não apenas por dados anatômicos e fisiológicos, mas também por uma percepção subjetiva. As transformações ocorridas nessa faixa etária fazem com que jovens passem a estranhar seu corpo, que difere daquele da infância. O processo de reconhecimento da imagem corporal passa a ser uma fonte de angústia para o adolescente e pode ser agravado quando associado à prática de esportes, já que a estética e o controle de peso corporal são de extrema importância para ótima *performance* e resultado<sup>6</sup>.

Pesquisas indicam elevada prevalência de distúrbios alimentares em atletas femininas jovens envolvidas em esportes que preconizam a magreza e o baixo peso corporal, como ginástica olímpica e corridas de longa distância, pois essas atletas possuem, tipicamente, uma dieta hipocalórica e intenso gasto energético durante o treinamento físico e no próprio evento competitivo. Essa conduta pode resultar em falhas no crescimento, atraso na puberdade, esgotamento das reservas de glicogênio e fadiga<sup>61</sup>.

A gênese desses distúrbios ainda é controversa, porém se supõe que esteja relacionada ao

baixo consumo energético, intenso treinamento físico, baixo percentual de gordura corpórea, alterações do perfil endócrino, ansiedade e estresse emocional<sup>6</sup>.

Um desses distúrbios é a anorexia nervosa, caracterizada por uma extrema restrição energética autoimposta, tendo como objetivo a perda excessiva de peso. A bulimia nervosa é outro distúrbio associado à ingestão descontrolada e compulsiva, geralmente seguida de purgação, sendo a indução de vômitos, o abuso no uso de laxantes, diuréticos e moderadores de apetite e a prática de exercícios físicos intensos as práticas mais frequentes. Além desses clássicos distúrbios, uma condição prevalente entre atletas é a “anorexia atlética”. Os critérios para seu diagnóstico incluem perda de peso, atrasos na puberdade, disfunção menstrual, queixas gastrointestinais, ausência de doenças ou distúrbio afetivo que pudessem explicar a redução de peso, restrição alimentar, vômitos autoinduzidos, uso de laxantes e diuréticos e exercícios físicos compulsivos<sup>6,48</sup>.

Diante dessas evidências, torna-se clara a necessidade de orientação individualizada para adequar os hábitos alimentares das atletas, bem como uma educação nutricional para melhorar o nível de conhecimento das próprias atletas e seus treinadores. Estudos sobre conhecimentos em nutrição e consumo dietético proporcionam um ponto de partida para a educação nutricional desses indivíduos<sup>61</sup>.

## ► Uso de esteroides anabolizantes

Atualmente, os esteroides anabolizantes têm sido usados por homens e mulheres atletas e não atletas. Nos EUA, pesquisas realizadas entre 1991 e 1992 verificaram que, entre estudantes de segundo grau, 4 a 11% dos homens e 0,5 a 2,5% das mulheres já haviam utilizado esteroides anabolizantes para melhorar a *performance*<sup>62</sup>.

Além dos sérios efeitos adversos causados pelos esteroides, em adolescentes são ainda mais perigoso, pois essas substâncias durante o período de desenvolvimento podem resultar em fechamento prematuro do crescimento das placas hipofisárias; além disso, aumenta o risco, para o usuário, de contaminação pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*)<sup>63</sup>.

Em estudo que analisou 965 estudantes de 9 a 13 anos de idade, homens e mulheres, mostrou-se que 2,7% deles usaram esteroides anabolizantes, e relataram participação em atividades esportivas. Das modalidades esportivas citadas nesse estudo, a ginástica olímpica e o levantamento de peso apresentaram maior número de usuários, sendo ambos 9%, e a menor incidência ficou no futebol. Nesse trabalho, observou-se que quando indagados se o uso de esteroides podia fazer mal, 54% dos usuários disseram que sim<sup>64</sup>. O grande problema do uso ilícito dos anabolizantes por crianças e adolescentes vem aumentando e ainda há pouca conscientização da população sobre os efeitos nocivos dessas substâncias<sup>62,64</sup>.

Observa-se grande atração por essas substâncias porque seus efeitos ocorrem rapidamente e são duradouros, até 9 meses após o término da ingestão. O fácil acesso e a prescrição por instrutores ou academias, somados aos apelos da aparência física, justificam o consumo em uma faixa etária problemática, a pré-adolescência ou a adolescência<sup>65</sup>.

A frequência de uso desses agentes é variável, entre 3 e 37% de populações de estudantes de primeiro e segundo graus, universitários e atletas<sup>65</sup>.

Um trabalho feito com adolescentes em Nebraska verificou que pessoas do sexo masculino e atletas usam anabolizantes com maior frequência<sup>66</sup>.

Estudos prospectivos ao longo dos últimos 5 anos mostram diminuição do uso dessas substâncias e a idade em que se inicia o consumo está entre 18 e 34 anos<sup>67</sup>.

Embora o estereótipo do usuário seja associado a pessoas que praticam atividade física e têm alimentação saudável, estudo recente sobre a descrição dos usuários mostrou versatilidade de diferentes estereótipos<sup>67</sup>.

Os adolescentes que usam os esteroides anabolizantes estão mais envolvidos com múltiplas drogas. Podem apresentar maior risco de comportamento tanto violento como não violento<sup>64</sup>.

Estudo de Durant e Middleman<sup>68</sup> mostrou que era frequente o uso de esteroides anabolizantes associados a outras drogas como cocaína, drogas injetáveis, álcool, maconha e cigarros. Nesse mesmo estudo, observou-se que 25% dos usuários de esteroides dividiam a agulha.

Os esteroides ou seus derivados foram detectados na urina de atletas de projeção mundial. Essas substâncias são consumidas por atletas que esperam aumentar a massa muscular corporal pouco desenvolvida, a força muscular, o vigor e a resistência<sup>67</sup>.

A testosterona hidrossolúvel é eliminada no organismo em um dia e, assim, um bom consultor do medicamento sabe exatamente quanto o atleta deve tomar de uma determinada substância e quando deve parar. Ainda existe o problema de alguns testes serem muito amplos, como a dosagem de testosterona, e que poucos homens e mulheres têm quantidade excessiva deste hormônio naturalmente, sendo necessário que o Comitê Olímpico Internacional (COI) adote padrões que não os excluam. O resultado é que a maioria dos atletas pode tomar doses regulares do hormônio, elevando seu desempenho sem entrar em choque com as regras<sup>62,66</sup>.

## ► Considerações finais

A prática de ginástica olímpica influencia negativamente o padrão alimentar, levando a deficiências energéticas e de micronutrientes, além de poder ser a causa de atraso na maturação sexual e desencadear o desenvolvimento de transtornos alimentares, sempre visando à melhora da *performance*, porém, sem orientação profissional adequada.

## ► Referências bibliográficas

1. Paiva AP. Ginástica olímpica. 2. ed. Viçosa, MG: Imprensa Universitária da Universidade Federal de Viçosa; 1981 (75 p.).
2. Soares NS. História da ginástica olímpica. Rev Brasileira de Ciências e Movimento. 1997;5:88-90, 1997.
3. Caine DJ, Lindner KJ, Mandelbaum BR. Epidemiology of sports injuries. Human Kinetics. 1996:213-46.
4. Claessens AL, Hoffer LJ. Reappraisal of the resting metabolic rate normal young men. Am J Clin Nutri. 1991;53:21-6.
5. Cuvello LCF. Análise comparativa da composição corporal hábitos alimentares e densidade mineral óssea de adolescentes praticantes de ginástica olímpica, natação e não atletas. São Paulo, 2002, 138p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo: UNIFESP.
6. Vilardi TCC, Ribeiro BG. Distúrbios nutricionais em atletas femininas e suas inter-relações. Rev Nutr. 2001;14:61-9.
7. Cupisti A, Alessandro C, Castrogiovanni S et al. Nutrition survey in elite rhythmic gymnasts. J Sports Med Phys Fitness. 2000;40:350-5.
8. Deutz RC, Benardot D, Martin DE et al. Relationship between energy deficits and body composition in elite female gymnasts and runners. J Am Coll Sports Med. 2000;3203:659-68.

9. Lindholm C, Hagenfeldt K, Ringertz BM. Puberal development in elite juvenile gymnasts. Effects of physical training. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:269-73.
10. Theintz GE, Howald H, Weiss U et al. Evidence for a reduction of growth potencial in adolescent female gymnasts. *J Pediatr.* 1993;122:301-13.
11. Claessens AL, Lefevre J. Morphological and performance characteristics as drop-out indicators in female gymnasts. *J Sport Med Phys Fitness.* 1998;38:305-9.
12. Bernardot D, Czerwinski C. Select body composition and growth measures of junior elite gymnasts. *J Am Diet Assoc.* 1991;91:29-33.
13. Ribeiro BG. Avaliação nutricional de ginastas competitivas de ginástica olímpica. Rio de Janeiro, 1995, 310p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro.
14. Beznos GW. Distúrbios menstruais. *Pediatria Moderna.* 2002;8:372-5.
15. Lindholm C, Hagenfeldt K, Hagman U. A nutrition study in juvenile elite gymnasts. *Acta Paediatr.* 1995;84:273-7.
16. Lohtmann TG. Antropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Publishers; 1988.
17. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 1988;60(5):709-23.
18. Guidetti L, Baldari C, Capranica L et al. Energy cost and energy sources of ball routine in rhythmic gymnasts. *Int J Sports Med.* 2000;21:205-9.
19. Tanner JL. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev.* 1981;39:43-55.
20. Rasmus D, Jesper B, Gitte M et al. Is prepubertal growth adversely affected by sport? *Med Scien Spor Exec.* 2000:1698-703.
21. Zinderhrikunde K. Effect of high performance sports on puberty development of female and male gymnasts. *Wien Med Wochenschr.* 1998;148:231-4.
22. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A et al. Growth and puberal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endoc & Metab.* 1999;84(2):4525-30.
23. Barri SI, McKay H. Nutrition, exercise and bone status in youth. *Int J Sports Nutr.* 1998;9:124-42.
24. Weimann E, Witzel C, Shwiedegall S et al. Peripuberal perturbations in elite gymnasts caused by sport specific training regimes and inadequate nutritional intake. *Int Sport Med.* 2000;21:210-5.
25. Ribeiro BG, Abreu ES. Avaliação do estado nutricional de atletas de ginástica olímpica do Rio de Janeiro e São Paulo. *Rev Nutr.* 2002;15:182-91.
26. Thompson JL. Energy balance in young athletes. *Int J Sports Nutr.* 1988;8:160-74.
27. Sherman WM, Wimer GS. Insufficient dietary carbohydrate during training: does it impair athletic performance? *Int J Sport Nutr.* 1991;1:28-44.
28. Tarnopolsky MA, Lemon PWR, MacDougall JD et al. Effect of body building exercise on protein requirements. *Can J Sport Sci.* 1990;15:22S.
29. Castillo MC, Lapieza MG, Nuviala RJ. El hierro: perspectiva en la mujer deportista. 1995;40:199-205.
30. Varela SL, Monteiro A, Chandra RK et al. Nutritional status of young female elite gymnasts. *Int J Vitam Nutr Rev.* 2000;70:185-90.
31. Lukaski HC. Magnesium, zinc and chromium nutrition and athletic performance. *Canadian Journal of Applied Physiology.* 2001;26:513-22.
32. Cordoba A, Navas FJ. Effects of training on zinc metabolism: changes in serum and sweat zinc concentrations in sportsmen. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 1998;42:274-82.
33. Bale P, Doust J, Dawson D. Gymnasts distance runners, anorexics body composition and menstrual status. *J*

- Sports Med Phys Fitness. 1996;36:49-53.
34. Matsudo SMM, Matsudo VKR. Osteoporose e atividade física. Rev Bras Cien Mov. 1991;5:33-60.
35. Pettersson U, Nordstrom P, Alfredson H et al. Effect of high impact activity on bone mass and size in adolescent females: a comparative study between two different types of sports. Calcif Tissue Int. 2000;67:207-14.
36. Sandle R, Slemenda CW, Laporte RE et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr. 1985;42:270-4.
37. Courteix D, Lespessailles E, Loiseau PS et al. Effect of physical training on bone mineral density in prepuberal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. Osteoporos Int. 1998;8:152-8.
38. Baynes RD, Bothwell TH. Iron deficiency. Ann Rev Nutr. 1990;10:133-48.
39. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. Am J Clin Nutr. 1987;46:329-34.
40. Taboada H. Rol del hierro en la nutrición infantil – primeira parte. Rev Chil Ped. 1983;54:47-57.
41. Faintuch JJ, Lima FR, Carazzato JG. Deficiência de ferro em atletas femininas. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo. 1988;53:181-3.
42. Institute of Medicine – IOM (US). Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection and management among US children and women of childbearing age. Washington, DC: National Academic Press; 2001.
43. Shaskey DJ, Green GA. Sports haematology. Sports Med. 2000;29:27-38.
44. Szarfarc SC. Densidade do ferro biodisponível em uma dieta habitual no Estado de São Paulo. Rev Saúde Publ. 1983;17:290-6.
45. Schumacher YO, Schmid A, Grathwohl D et al. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. Med Sci Sports Exerc. 2002;34:869-75.
46. Gómez HGD, Alea JM. Repercusión de la deficiencia de hierro sobre la eficiencia física. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter. 1989;5:270-7.
47. Weaver MC, Rajaram S. Exercise and iron status. J Nutr. 1992;122:782-7.
48. Nuviala JR, Castillo MC, Lapieza MG et al. I Nutritional status in female karatekas, handball and basketball players and runners. Phys & Behav. 1996;59:449-53.
49. Mohler DN. Impact hemolysis. Med Time. 1969;97:109-13.
50. Prioste RN. Efeitos da modalidade esportiva sobre o estado nutricional em ferro e hemólise exercício-induzida em adolescentes atletas de elite. São Paulo, 2003, 71p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.
51. Selby GB, Eichner ER. Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia, and iron depletion. New perspective on athlete's anemia. Am J Med. 1986;81:791-4.
52. Abdalla DSP, Gunter H. Determinação cinética da haptoglobina sérica em portadores de anemias hemolíticas. Rev Farm Bioquim. 1982;18:127-43.
53. Shinton NK, Richardson RW, Willians JDF. Diagnostic value of serum haptoglobin. J Clin Pathol. 1965;18:114-8.
54. Biancotti PP, Caropreso A, Di Vincenzo GC et al. Hematological status in a group of male athletes of different sports. J Sports Med Phys Fitness. 1992;32:70-5.
55. Weight LM, Byrne MJ, Jacobs P. Haemolytic effects of exercise. Clin Sci. 1991;81:147-52.
56. Eichner ER. Runner's macrocytosis: a clue to footstrike hemolysis. Runner's anemia, as a benefit *versus* runner's hemolysis as a detriment. Am J Med. 1985;78:321-5.
57. Owen JA. A simple method for the determination of serum haptoglobins. J Clin Pathol. 1960;13:163-4.



- Resina A, Gatteschi L, Giamberardino MA et al. Hematological comparison of iron status in trained top-level soccer players and control subjects. *Int J Sports Med*. 1991;12:453-6.
59. Telford D, Sly GJ, Hahn AG et al. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *J Appl Physiol*. 2003;94:38-42.
60. Rezende EG, Tropias MAS, Abrantes MM et al. Frequênci aquê da anemia em adolescentes de Novo Cruzeiro, MG. In: *Simpósio: Obesidade e anemia carencial na adolescência*; 2000.
61. Short SH, Short WR. Four-year study of university athletes dietary intake. *J Am Diet Assoc*. 1983;82:632-45.
62. Fonseca PF, Thiesen FV. Esteróides anabolizantes e suas alterações em análises clínicas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2000;32:255-60.
63. Bennett DB. Androgens and anabolic estereoids. In: Bennett DB. *Drug evaluations subscription*. Chicago: American Medical Association; 1990 (p. 1-10).
64. Faigenbaum AD, Zaichkowsky LD, Gardener DE et al. Anabolic steroid use by male and female middle school students. *Pediatrics*. 1998;101.
65. Johnson MD. Anabolic steroid use in adolescent athletes. *Pediatric Clinics of North America Sports Med*. 1990;37:1111-23.
66. Guezeneç CY, Lafarge JP, Bricout VA et al. Effect of competition stress on tests used to assess testosterone administration in athletes. *Inter J Sports Med*. 1995;16:368-72.
67. Lamb DR. O uso abusivo de esteroides anabolizantes no esporte. Gatorade Sport Science Institute; 1996.
68. Durant RH, Middleman AB. Anabolic steroid use and associated health risk behaviours. *Sport Medicine*. 1996;21:251-5.



## Nutrição Funcional em Atletas e Praticantes de Atividade Física com Necessidades Especiais



- 36** Diabetes
- 37** Anorexia Nervosa
- 38** Vegetarianismo
- 39** Deficiências Motoras
- 40** Doença Celíaca
- 41** Dislipidemias
- 42** Osteoporose
- 43** Obesidade



# Diabetes

Renata Alves Carnauba, Luciana Bolland e Valéria Paschoal



## ► Introdução

De acordo com as últimas observações da Organização Mundial da Saúde (OMS), o diabetes melito (DM) é considerado um dos principais responsáveis por mortalidade precoce em todo o mundo<sup>1</sup>. Com o seu contínuo crescimento, estima-se que em 2030 o número de pessoas com diabetes diagnosticado, em especial o diabetes melito tipo 2, será mais que o dobro comparado com o momento vigente. O Brasil está entre os dez países com os mais altos índices de diabetes. E, infelizmente, aparece também nas projeções para 2030. De acordo com as estimativas da OMS, o DM acomete cerca de 4,6 milhões de pessoas no Brasil<sup>2</sup>.

Dentre os fatores biológicos não modificáveis implicados na etiologia do diabetes melito tipo 2 (DM2), encontram-se a forte influência genética e a senilidade<sup>3</sup>. Já o desenvolvimento de resistência à insulina, hiperinsulinemia e intolerância à glicose está relacionado a fatores modificáveis, ou seja, com alterações do estilo de vida e hábitos alimentares, o indivíduo pode ser grandemente beneficiado<sup>4</sup>.

O tratamento do DM inclui educação, modificações do estilo de vida e, se necessário, uso de medicamentos. As modificações do estilo de vida que podem reduzir o risco de DM2 abrangem a restrição energética moderada, o controle da ingestão de gorduras saturadas e a realização de exercícios leves, como caminhar 30 min, 5 vezes/semana<sup>5</sup>. Diversos estudos avaliaram o impacto das modificações no estilo de vida na progressão do DM2 e verificaram redução do risco em 58%

em indivíduos de alto risco<sup>3</sup>. O uso de metformina, medicamento mais comumente utilizado por portadores da doença, reduziu o risco em 31%, apresentando, portanto, menor impacto quando comparado com as alterações do estilo de vida<sup>4</sup>. Vários nutrientes e manobras alimentares específicas estão sendo avaliados com o objetivo de prevenir o DM ou de amenizar as disfunções presentes<sup>6</sup>.

À medida que cresce o conhecimento sobre a fisiologia do exercício tanto de indivíduos normais quanto de diabéticos, o seu papel no tratamento do diabetes fica mais bem definido. Ao mesmo tempo em que pessoas com diabetes podem usufruir os muitos benefícios da atividade física regular, existem também diversos desafios a serem suplantados, muitos dos quais serão discutidos neste capítulo.

## ► Conceito e etiologia

O diabetes melito é uma síndrome de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente da secreção inadequada de insulina e/ou resposta menor dos tecidos à insulina, ou ainda de uma combinação de ambas. O DM pode apresentar sintomas característicos, tais como poliúria, polidipsia, perda de peso, algumas vezes polifagia e visão embaçada<sup>3</sup>.

Os critérios diagnósticos de diabetes e seus estágios pré-clínicos com base nos valores de glicemia encontram-se sumarizados no Quadro 36.1.

O diabetes melito tipo 1 (DM1) caracteriza-se por deficiência absoluta de insulina. Em grande parte dos casos, resulta primariamente da destruição seletiva de grande parte das células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans do pâncreas, mediada pelo sistema imune e por marcadores genéticos<sup>3</sup>. Somente 5 a 10% dos pacientes com diabetes possuem o DM1. Essa doença desenvolve-se mais comumente na infância ou na adolescência, não estando associada à obesidade. Os indivíduos portadores de DM1 são vulneráveis à cetoacidose diabética, caracterizada por hiperglicemia e cetonemia<sup>1,3,5</sup>.

O DM2 é caracterizado por produção excessiva de glicose hepática, diminuição da secreção de insulina e resistência à insulina. A resistência à insulina, em geral, precede o surgimento do DM2 em muitos anos e está presente em uma grande parcela da população<sup>7</sup>. Resulta da interação entre predisposição genética e fatores de risco comportamentais e ambientais. Em contraste com o DM1, a cetoacidose é ocorrência rara em DM2. Contudo, portadores de DM2 são bastante propensos a desenvolver estado hiperglicêmico não cetótico<sup>1,5</sup>. Os critérios de diagnóstico são devidamente estabelecidos pela Associação Americana de Diabetes e são endossados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)<sup>3,8</sup>.

O DM2 é a categoria mais prevalente. Abrange 90 a 95% dos indivíduos com diabetes. Sua etiologia está relacionada majoritariamente à combinação da resistência à ação da insulina e da inadequada resposta compensatória na secreção do hormônio. Na intolerância à glicose (estágio pré-diabético), o processo patológico causa alterações funcionais deletérias em vários tecidos-alvo sem sintomas clínicos<sup>3</sup>. A obesidade central ou abdominal tem sido associada à resistência à insulina, sendo em geral vista como um importante marcador clínico de alteração metabólica<sup>9</sup>.

### QUADRO 36.1

#### Critérios diagnósticos de diabetes e seus estágios pré-clínicos.

<b>Categoria</b>	<b>Glicemia de jejum* (mg/dl)</b>	<b>Glicemia após 2 h de sobrecarga oral de glicose (75 g)</b>	<b>Casual com sintomas clássicos**</b>
Normal	< 100	< 140	–
Glicemia de jejum alterada	100 – 125		–
Tolerância à glicose reduzida		140 – 199	
Diabetes	≥ 126	≥ 200	≥ 200

\* Jejum é definido como ausência de ingestão calórica por no mínimo 8 h. \*\* Casual é definido como qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição. Os sintomas clássicos de diabetes melito incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso. Observação: o diagnóstico de diabetes melito deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca, com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de diabetes melito. Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>8</sup>.

Todavia, na literatura atual observa-se o surgimento de novos estudos sobre a relação entre resistência à insulina e diabetes. Hoje, sabe-se que essa alteração na cinética insulínica não está somente relacionada ao DM2, como também está envolvida na patogênese do DM1. Além disso, a prevalência do DM2 tem aumentado em crianças e jovens, devido principalmente à obesidade e ao sedentarismo. Por isso, recentemente muito se tem discutido sobre uma nova forma de diabetes: o diabetes melito tipo 3 (DM3)<sup>10</sup>.

O DM3 é caracterizado por uma mistura dos outros dois tipos. Os indivíduos portadores, além de apresentarem resistência insulínica secundária à obesidade, também mostram marcadores positivos de autoimunidade para as células  $\beta$  pancreáticas<sup>10</sup>.

## ► Patogênese do diabetes melito

### ■ Receptor de insulina

A insulina aumenta a captação de glicose nos tecidos muscular e adiposo e inibe a produção de glicose pelo fígado. Também estimula o crescimento e a diferenciação celular e promove o depósito de substratos nos tecidos adiposo, hepático e muscular por estimular a síntese de lipídios, glicogênio e proteínas. A resistência à insulina ou a sua deficiência resultarão em hiperglicemia e lipemia<sup>11</sup>.

O receptor de insulina pertence à família dos receptores tirosina cinase. Esses receptores são proteínas tetraméricas com duas subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ . A subunidade  $\alpha$  está localizada fora da célula, ao passo que a subunidade  $\beta$  contém a proteína tirosina cinase<sup>12</sup>. Para que a sinalização de insulina seja transmitida, a porção tirosina do receptor, assim como as suas proteínas adjacentes sofrem um processo de fosforilação. Quando a insulina se liga à porção  $\alpha$  de seu receptor, a porção  $\beta$  se autofosforila, o que então leva à fosforilação de outras proteínas,



desencadeando efeito cascata<sup>13</sup>. Uma dessas vias leva à transcrição de genes, conduzindo à proliferação e diferenciação celular. As outras duas vias, a fosforilação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1, *insulin receptor substrate 1*) e a do proto-oncogene Cbl, promovem o movimento de vesículas contendo o transportador de glicose 4 (GLUT4, *glucose transporter 4*) para a superfície da célula<sup>11</sup>.

O IRS-1 ativa a fosfoinositídeo 3-cinase (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*), que causa a fosforilação de certos tipos de lipídios de membrana derivados do fosfatidilinositol, aumentando a concentração intracelular de fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>) que, por sua vez, ativa a cinase dependente de fosfato 1 (PDK-1, *phosphate-dependent kinase 1*), que subsequentemente ativa proteína cinase Akt (ou proteína cinase B [PKB, *protein kinase B*]). A proteína cinase Akt/PKB fosforila outras proteínas que levam à translocação do GLUT4 para a membrana celular<sup>14</sup>.

Concomitantemente, ao ligar-se ao seu receptor, o complexo insulina-receptor é internalizado por endocitose. Nos lisossomos, a insulina é separada do receptor e então degradada. Os receptores são desfosforilados e largamente reciclados para a superfície celular, e que apenas uma pequena parte destes é degradada nos lisossomos<sup>15</sup>. A junção do hormônio ao receptor determina, portanto, diminuição transitória do número de receptores presentes na membrana celular. No estado fisiológico normal, cessando o estímulo hormonal, o número de receptores é restabelecido. Quando o nível hormonal é mantido alto (hiperglicemia), a reciclagem dos receptores se torna mais lenta e, a longo prazo, verifica-se redução do seu número<sup>16</sup>.

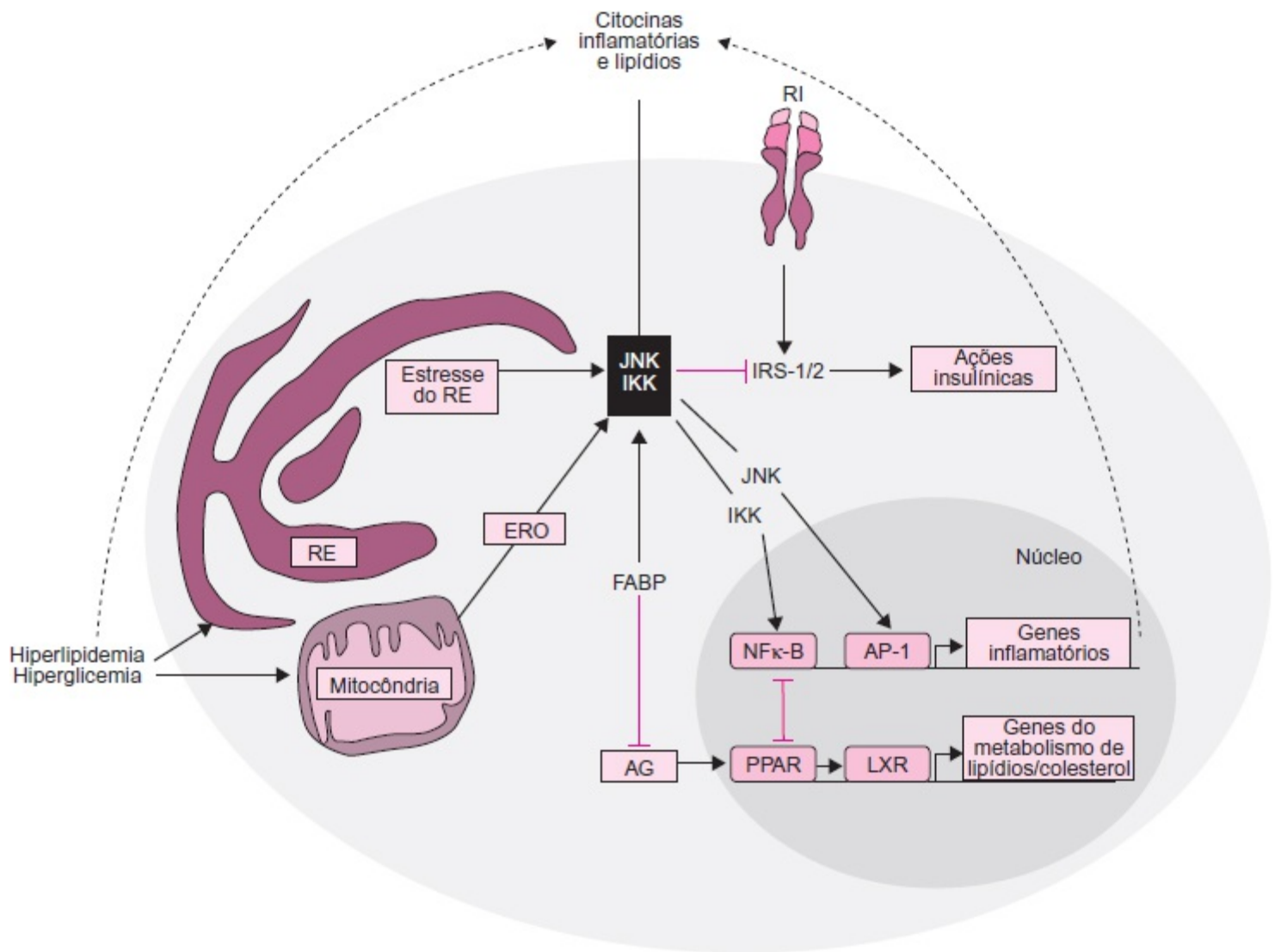
## ■ Inibição da sinalização do receptor de insulina

Além da fosforilação da tirosina, tanto o receptor de insulina quanto as proteínas IRS podem sofrer fosforilação, o que atenua o sinal por diminuir a fosforilação da porção tirosina<sup>13</sup>. Essas fosforilações inibitórias provocam *feedback* negativo ao sinal da insulina e são resultados da comunicação originada por outros mecanismos que produzem resistência à insulina (Figura 36.1)<sup>11</sup>.

Dentre esses mecanismos, podem-se citar o excesso de ácidos graxos livres e de citocinas pró-inflamatórias (como o fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*]), a ingestão calórica excessiva, a diminuição da adiponectina, a hiperglicemia, o estresse do retículo endoplasmático e a produção excessiva de radicais livres. Todos esses fatores participam do desencadeamento da resistência à insulina<sup>14,17</sup>.

## ► Patogênese do diabetes melito tipo 1

O diabetes tipo 1 resulta da destruição das células  $\beta$  mediada pelo sistema autoimune<sup>3</sup>. Além dos fatores genéticos, fatores ambientais têm sido associados à patogênese do diabetes tipo 1, atuando tanto como gatilhos quanto como potencializadores da destruição das células  $\beta$ . Possivelmente, a manifestação clínica do DM1 requeria a combinação da suscetibilidade genética e da exposição com um antígeno, e sem um destes fatores a doença não se manifestaria<sup>18</sup>. Há evidências epidemiológicas de que a introdução precoce de leite de vaca e a ausência da amamentação ou, ainda, a amamentação por curto período aumentam o risco de diabetes tipo 1.



**Figura 36.1** Modelo de sobreposição das vias de sinalização metabólicas e inflamatórias em adipócitos ou macrófagos. AG = ácidos graxos; AP-1 = ativador proteico 1; ERO = espécies reativas de oxigênio; FABP = proteína ligadora de ácidos graxos; JNK = c-jun n-terminal cinase; IKK = cinase inibidora do NFκ-B; IRS = substrato do receptor de insulina 1; LXR = receptor X hepático; NFκ-B = fator nuclear κ-B; PPAR = receptor ativado por proliferador de peroxissomo; RE = retículo endoplasmático; RI = receptor de insulina. Adaptada de Wellen e Hotamisligil<sup>17</sup>.

## ► Patogênese do diabetes melito tipo 2

A patogênese do diabetes melito tipo 2 envolve diversos fatores, conforme descrito a seguir.

### ■ Fatores genéticos

Normalmente, assim como o DM1, o DM2 está associado à forte predisposição genética<sup>3</sup>. No entanto, os fatores genéticos desse tipo de diabetes são complexos e ainda não estão claramente definidos<sup>19</sup>.

### ■ Gatilhos

#### *Estado inflamatório*

A inflamação subclínica crônica e a ativação do sistema imune inato estão fortemente implicadas

na patogênese do diabetes tipo 2<sup>17,20</sup>. Citocinas pró-inflamatórias podem desencadear resistência à insulina, prejuízo em sua excreção e dislipidemia, estando, portanto, associadas à patogênese do diabetes e à aterosclerose<sup>21</sup>. A inflamação subclínica pode ser detectada por medição de marcadores inflamatórios encontrados no plasma, tais como proteína C reativa, fibrinogênio, plasminogênio, interleucina-6 (IL-6), ácido siálico e contagem de leucócitos. Todos esses marcadores estão correlacionados à incidência de DM2<sup>21</sup>.

O processo inflamatório pode ser iniciado por mediadores extracelulares, tais como citocinas e lipídios, ou por estresse intracelular (como o estresse no retículo endoplasmático ou a produção de espécies reativas de oxigênio [ERO] pela mitocôndria). As sinalizações provenientes de todos esses mediadores convergem entre si, ativando vias como a da c-jun n-terminal cinase (JNK) e cinase inibidora do NFκ-B (IKK). Essas vias levam à produção de mais mediadores inflamatórios por transcrição genética, bem como à resistência à insulina. Em oposição às vias inflamatórias encontram-se fatores de transcrição, como os da família do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) e do receptor X hepático (LXR, *liver X receptor*), que promovem o transporte de nutrientes e antagonizam a atividade inflamatória. As proteínas ligadoras de ácidos graxos (FABP, *fatty acid binding proteins*) sequestram ligantes desses fatores de transcrição, promovendo assim um ambiente ainda mais inflamatório<sup>17</sup>.

### Estresse oxidativo

A hiperglicemia, o excesso de ácidos graxos livres (AGL), a falta de nutrientes e de fitoquímicos dietéticos, a presença de citocinas pró-inflamatórias, as dietas hipercalóricas e o aumento da atividade de neutrófilos e macrófagos (aumentando a atividade da fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido [NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*] oxidase) podem provocar estresse oxidativo, um dos principais fatores causais da resistência à insulina e das complicações relacionadas ao diabetes. O estresse oxidativo parece ser o fator comum de todas as vias conhecidas do desenvolvimento da resistência à insulina, considerado o fator unificador das hipóteses que tentam explicar a patogênese da resistência à insulina e do desenvolvimento das complicações do DM<sup>7,22</sup>.

Níveis elevados de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) causam dano em proteínas, lipídios e ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*)<sup>23</sup>. O sistema antioxidante endógeno é fundamental para manter a função celular adequada, neutralizando as ERON. Não havendo resposta compensatória apropriada por parte do sistema antioxidante interno, ocorre um desequilíbrio redox<sup>24</sup>. Além dos danos celulares causados pelas ERON, tais moléculas ainda agem como sinalizadoras, promovendo a iniciação e/ou o funcionamento de diversas vias de transdução de sinal (JNK, NFκ-B), acarretando a transcrição de DNA com produção de moléculas pró-inflamatórias, reguladoras de apoptose, ampliando o processo inflamatório<sup>7,25</sup>.

### Ácidos graxos livres

Em situações em que há excesso de tecido adiposo, como em obesidade, os AGL plasmáticos se elevam, resultado da lipólise associada ao aumento da massa adiposa<sup>26</sup>. Níveis elevados de AGL prejudicam a ação insulínica de supressão da produção de glicose pelo fígado e de estimular a captação de glicose pelos músculos esqueléticos<sup>27</sup>.

O excesso de AGL circulantes é depositado, na forma de triacilglicerol, nas células

musculares, hepáticas e  $\beta$ -pancreáticas, alterando o funcionamento normal dessas células, induzindo à formação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, *very low density lipoproteins*) no fígado e ao aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL) no músculo. A deposição desses ácidos graxos em tecidos que não o tecido adiposo, como músculo, pode contribuir para a resistência à insulina<sup>28</sup>.

Em nível molecular, o excesso de AGL circulante está associado à ativação da proteína cinase C (PKC, *protein kinase C*), da IKK, da JNK e de outras proteínas cinases que fosforilam a porção serina dos substratos, levando à resistência à insulina<sup>7,29</sup>. Além do mais, há maior oxidação de AGL pela mitocôndria, provocando uma superprodução de ERO<sup>22</sup>. Na realidade, o aumento do estresse oxidativo pode explicar o mecanismo básico pelo qual os AGL aumentam a atividade das serinas cinases<sup>7</sup>.

Enquanto a hiperglicemia, que desencadeia um desequilíbrio redox no organismo, tem sido considerada como o principal fator determinante para os acometimentos microvasculares do diabetes, o acúmulo de AGL em adipócitos e em células endoteliais, que também culmina em maior estresse oxidativo, tem sido considerado como o fator mais determinante para as complicações macrovasculares do diabetes<sup>22</sup>.

### **Estresse do retículo endoplasmático**

Um mecanismo que parece ter grande importância no desenvolvimento do estado inflamatório é o estresse do retículo endoplasmático (RE). A obesidade gera condições que aumentam a demanda sobre o RE, com aumento da síntese de proteínas e lipídios e perturbações no fluxo intracelular de nutrientes e energia. O estresse do RE promove ativação da JNK e, portanto, contribui para a resistência à insulina. O estresse do RE também ativa a IKK, o que causa exacerbação da resposta inflamatória<sup>17</sup>.

### **Tecido adiposo**

Além do seu papel de estocar gordura, o adipócito produz e secreta uma série de hormônios chamados de adipocinas, que podem profundamente influenciar o metabolismo<sup>11,30</sup>. O tecido adiposo produz TNF- $\alpha$  em grandes quantidades. Os macrófagos que penetram nesse tecido parecem ser seus principais produtores<sup>30</sup>. O TNF- $\alpha$  promove a resistência à insulina inibindo a fosforilação do IRS-1 na porção serina, resultando em diabetes tipo 2 e obesidade<sup>31</sup>.

### **Gordura visceral**

A gordura visceral apresenta características metabólicas e funcionais que a distinguem daquela localizada em outras regiões anatômicas, sendo mais sensível ao estímulo lipolítico. Em vista dessa característica, tende a liberar maiores quantidades de AGL na circulação, elevando a disponibilidade de substratos para produção de lipoproteínas potencialmente aterogênicas<sup>32</sup>.

Apesar de os adipócitos serem capazes de aumentar em tamanho, a homeostase celular e o perfil secretório de adipócitos grandes ficam alterados e desregulados quando comparados com adipócitos de tamanhos menores<sup>28,30</sup>. Muitos estudos demonstram que a hipertrofia dos adipócitos, em vez da hiperplasia, é o maior preditor de risco de diabetes, hipertensão e dislipidemia<sup>33,34</sup>.

### **Outros fatores**

A hiperinsulinemia, bem como a hiperglicemia crônica e o estresse psicológico podem estimular algumas dessas importantes cinases que fosforilam a porção serina<sup>13,17,35</sup>.

## ■ Mecanismos que desencadeiam a resistência à insulina

### *A via JNK*

Os mecanismos pelos quais o estresse do retículo endoplasmático, o estresse oxidativo, as citocinas pró-inflamatórias e os AGL podem causar resistência à insulina incluem ativação de cinases induzidas pelo estresse, como c-jun NH<sub>2</sub>-terminal cinase (JNK), que fosforila muitas proteínas sinalizadoras na porção serina, e desta forma inibe a sinalização da insulina. A via JNK também ativa a transcrição de genes, aumentando a produção de marcadores inflamatórios<sup>17</sup>.

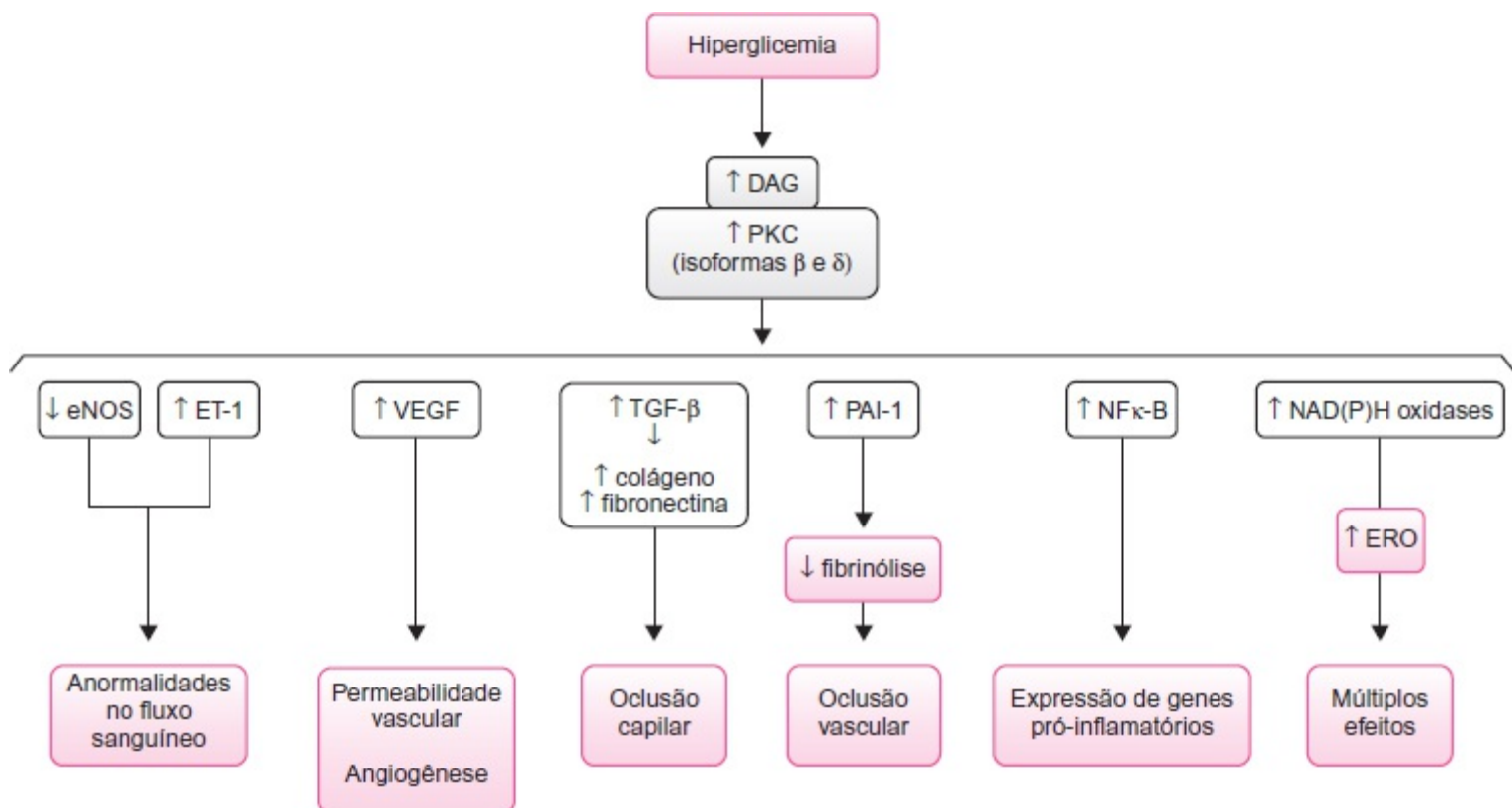
### *A via IKK*

A via IKK/NFκ-B também está relacionada ao desenvolvimento da resistência à insulina, podendo ser ativada por citocinas pró-inflamatórias. Primeiramente, essa via pode fosforilar o IRS-1 em sua porção serina<sup>17</sup>. Ao mesmo tempo, pode fosforilar a proteína inibidora do NFκ-B. A fosforilação da proteína inibidora do NFκ-B libera o NFκ-B para translocação para dentro do núcleo, no qual promove a expressão de diversos genes cujos produtos pró-inflamatórios induzem à resistência à insulina<sup>21</sup>.

### *A via proteína cinase C*

O diacilglicerol, um intermediário do metabolismo da glicose e de gorduras, é um dos gatilhos da resistência à insulina no músculo esquelético induzida por AGL. Os níveis de diacilglicerol intracelular aumentam no período pós-prandial e, quando elevados, ativam a PKC<sup>17,22</sup>. A PKC é uma enzima que fosforila os substratos proteicos em suas porções serina ou treonina. A ativação da PKC parece desempenhar um papel-chave na transdução de metabolismo anormal, resultando em complicações microvasculares. Colabora também com o desenvolvimento de processos pró-trombóticos e aterogênicos, provocando a produção de ERO e diminuindo a produção de óxido nítrico (NO)<sup>36</sup>. A Figura 36.2 esquematiza as principais consequências da ativação da PKC secundária à hiperglicemia.





**Figura 36.2** Consequências da ativação da proteína cinase C (PKC) induzida pela hiperglicemia. DAG = diacilglicerol; eNOS = óxido nítrico sintase; ERO = espécies reativas de oxigênio; ET = endotelina; NAD(P)H = (fosfato) de dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido; NFκ-B = fator nuclear κ-B; PAI = inibidor da ativação de plasminogênio; TGF = fator transformador de crescimento; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular. Adaptada de Brownlee<sup>19</sup>.

## ■ Efeitos da resistência à insulina

O desenvolvimento da resistência à insulina precede uma condição conhecida como pré-diabetes, a qual é caracterizada por glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose que, por sua vez, precede o diabetes<sup>37</sup>. A resistência à insulina está associada a uma série de complicações metabólicas, como aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemia<sup>38</sup>, disfunção das células β<sup>39</sup> e síndrome dos ovários policísticos<sup>7</sup>.

### Disfunção das células β

As células β são especialmente suscetíveis a danos provocados pelo estresse oxidativo<sup>7</sup>. Muitos estudos relatam que a disfunção da célula β é resultado da exposição crônica à hiperglicemia e/ou hiperlipemia. Ambas aumentam o estresse oxidativo<sup>40,41</sup>. A deposição ectópica de AGL nas células β induz ao dano celular<sup>41</sup>. A disfunção da célula β parece estar relacionada à indução do estresse oxidativo sobre o NFκ-B e outros agentes pró-inflamatórios. Há evidências de que a ativação do NFκ-B exerce um efeito pró-apoptótico sobre as células β<sup>7</sup>.

## ► O papel do exercício para o diabético

O valor terapêutico do exercício para a resistência à insulina resulta da melhora na captação de glicose e da sensibilidade à insulina<sup>42</sup>.

O transporte de glicose, mediado pelo transportador de membrana celular GLUT4, é a etapa



limitante para utilização de glicose pela célula muscular<sup>42,43</sup>, podendo ser ativado no músculo esquelético por dois mecanismos distintos: por estímulo da insulina e por contrações musculares<sup>43</sup>. A captação de glicose induzida por insulina encontra-se comprometida em pacientes com DM2, contudo, a captação por contração muscular não é prejudicada<sup>44</sup>.

## ■ Mecanismos independentes de insulina

As contrações musculares promovem a translocação do GLUT4 para a superfície celular por mecanismos ainda não completamente elucidados. A ativação de proteína cinase, que por sua vez é ativada por monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) (proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina [AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*]), íons de cálcio, óxido nítrico, bradiquinina e AS160 são possíveis mecanismos envolvidos na sinalização induzida pelo exercício<sup>42,45</sup>. Os efeitos imediatos da atividade física na homeostase da glicose ocorrem primariamente pela translocação do GLUT4, por meio de mecanismos independentes da insulina<sup>46</sup>. A atividade física também está correlacionada à maior expressão gênica do transportador GLUT4, contribuindo para os efeitos benéficos do exercício no controle glicêmico horas depois da atividade<sup>47</sup>.

## ■ Melhora da eficiência insulínica

Além do aumento da disponibilidade do GLUT4 por mecanismos independentes de insulina, o condicionamento físico leva a alterações na expressão e na atividade de proteínas importantes para a sinalização da insulina<sup>43</sup>. O condicionamento físico parece favorecer a ação desse hormônio por aumentar a expressão de proteínas implicadas em sua cascata de sinalização, como IRS-1 e PI3K<sup>47</sup>.

O aumento da sensibilidade e da responsividade à insulina e a melhora da tolerância à glicose, associados à atividade física, são efeitos transitórios, que se deterioram em 72 h com a descontinuidade do exercício<sup>48,49</sup>. Portanto, a atividade física regular é recomendada para manter os efeitos benéficos ao controle glicêmico<sup>48</sup>.

## ■ Melhora da síntese de glicogênio

Em diabéticos tipo 2, o condicionamento físico aumenta a estocagem de glicose em forma de glicogênio, decorrente do aumento da atividade da enzima glicogênio sintase e da melhora da captação de glicose para dentro da célula<sup>50,51</sup>.

## ■ Inflamação e estresse oxidativo

Apesar de sessões agudas de exercício induzirem a aumento de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de fase aguda<sup>52</sup>, a atividade regular a longo prazo pode reduzir as concentrações basais de marcadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e proteína C reativa<sup>53</sup>. Alguns dos mecanismos sugeridos para explicar os efeitos anti-inflamatórios do exercício são: perda de gordura corporal, redução do acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, produção de IL-6<sup>54</sup>, aumento da capacidade antioxidante do músculo esquelético<sup>55</sup>, entre outras. A IL-6 apresenta atividades tanto pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias<sup>56</sup>. Tem-se demonstrado que IL-6 é

produzida e liberada pelo músculo esquelético durante o exercício, o que pode inibir a produção de TNF- $\alpha$ <sup>53</sup>. A produção de ERO durante o exercício pode aumentar o estresse oxidativo e o dano celular. No entanto, parece ser estímulo para uma resposta adaptativa, aumentando a capacidade antioxidante do organismo e produzindo uma resposta protetora a longo prazo<sup>55</sup>.

## ■ Ácidos graxos livres

Os lipídios que se depositam dentro das células musculares e desencadeadores da resistência à insulina são oxidados durante o exercício de moderada intensidade<sup>57</sup>. Estudo que buscou avaliar o impacto do exercício sobre o acúmulo de lipídios intracelulares no tecido muscular (LICM)<sup>58</sup> sugere que 1 h de atividade em bicicleta ergométrica a 65% do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx) reduz os LICM em 11,5 a 28,5% em homens saudáveis. Portanto, o exercício promove melhor captação de lipídios pelas células musculares e melhores transporte, utilização e oxidação dos lipídios, oferecendo um impacto positivo à melhora da resistência à insulina<sup>57</sup>.

## ► Diabetes melito e exercício físico

O reconhecimento da importância da prática de exercício como estratégia terapêutica para os portadores de DM, sem limitações ou complicações significativas da doença, é crescente<sup>59</sup>. O exercício físico regular é importante tanto para prevenção quanto para tratamento do DM2. As vantagens que a prática de exercício traz são muitas e incluem maior gasto energético, o que proporciona menor acúmulo de gordura corporal, melhora da sensibilidade à insulina, do controle glicêmico a longo prazo e do perfil lipídico, diminuição da pressão arterial e melhora do condicionamento cardiovascular<sup>60</sup>. Todos os tipos de exercício – atividades de lazer, esportes recreacionais e competições profissionais – podem ser exercidos por pessoas com DM1 que não apresentem complicações e estejam com bom controle glicêmico<sup>61</sup>.

Todavia, a prática de exercícios por portadores de DM não é completamente sem riscos. Cetose, hiperglicemia, hipoglicemia (em indivíduos sob terapia insulínica e/ou antidiabéticos orais), lesões musculoesqueléticas, alterações nos membros inferiores, exacerbação da retinopatia proliferativa, aumento da proteinúria, hipotensão, hipertensão, arritmias, aumento excessivo dos níveis pressores, maior risco de isquemia cardiovascular e morte súbita são possíveis complicações para os diabéticos que se exercitam<sup>48,62</sup>.

Antes de iniciar um programa de exercícios, ou aumentar a intensidade da atividade física praticada habitualmente, todo diabético deve ser submetido à avaliação médica detalhada com estudos diagnósticos apropriados para facilitar a identificação de disfunções e determinar a capacidade física ao exercício<sup>63</sup>. A existência de complicações micro e macrovasculares pode dificultar a realização do exercício de forma segura, com risco de serem agravadas pelo programa de atividade física. A avaliação médica deve analisar sinais e sintomas que envolvam todo o sistema cardiovascular, o nervoso e o renal<sup>61</sup>. A neuropatia autonômica grave, a neuropatia periférica/retinopatia pré-proliferativa/proliferativa e o edema macular requerem tratamento médico antes do início do programa de exercícios. Em especial, os exercícios resistidos podem ser contraindicados, com o intuito de reduzir o estresse fisiológico sobre o sistema cardiovascular. Caso haja deliberação médica para a sua realização, o programa de atividades deve sofrer alterações devido às disfunções<sup>61,64</sup>.

## ■ Metabolismo do indivíduo portador de diabetes durante o exercício físico

### *Metabolismo de carboidratos*

Em repouso, grande parte da energia origina-se no músculo esquelético é proveniente da oxidação de ácidos graxos (85 a 90%), enquanto somente 10% são provenientes da oxidação da glicose e 1 a 2%, de aminoácidos<sup>65</sup>.

O exercício promove uma mudança da fonte primária de energia, a qual, antes somente formada por ácidos graxos, passa a ser formada por ácidos graxos, glicose e glicogênio muscular. O glicogênio muscular é a fonte principal de energia durante os primeiros estágios da atividade. Com o decorrer do exercício, as reservas de glicogênio começam a se depletar e a glicose circulante e, particularmente, os ácidos graxos tornam-se as fontes energéticas mais importantes. A glicose circulante é produzida pelo fígado, inicialmente pelo processo de glicogenólise, partindo então para gliconeogênese. Adicionalmente, ácidos graxos e glicerol são liberados em maior quantidade, via lipólise e captados pelo músculo ativo. Os precursores gliconeogênicos (lactato, piruvato, alanina, entre outros) são liberados do músculo e transportados para o fígado, no qual são utilizados para a gliconeogênese<sup>66</sup>.

Apesar de a resposta metabólica ao exercício ser influenciada por numerosos fatores como dieta, idade, tipo de exercício e condição física do indivíduo, os fatores mais importantes para a determinação do tipo de fonte energética utilizada são a intensidade e a duração do exercício<sup>66</sup>.

Os ajustes metabólicos que preservam a glicemia durante o exercício são, em grande parte, controlados pelo sistema neuroendócrino<sup>66</sup>. Um decréscimo na insulina plasmática, a presença de glucagon e o aumento de catecolaminas e de cortisol parecem ser necessários para o aumento da produção de glicose hepática no início da atividade e no exercício prolongado<sup>67</sup>. O glucagon liberado em resposta ao exercício estimula a glicogenólise e a gliconeogênese, além de estimular também o metabolismo hepático de aminoácidos e a oxidação lipídica, provendo precursores para a gliconeogênese. O decréscimo de insulina durante o exercício é necessário para a resposta glicogenolítica<sup>68</sup>. Se o fígado não liberar mais glicose em resposta ao exercício, ocorrerá hipoglicemia.

Em exercícios aeróbicos muito intensos ( $> 80\%$  do  $\text{VO}_2$  máx), as catecolaminas participam de forma significativa. Nesse cenário, os níveis de norepinefrina e epinefrina aumentam em até 15 vezes o seu nível basal, assim como também há o aumento da produção de glicose. No exercício intenso (nível glucagon/insulina não aumenta), a produção de glicose aumenta de forma semelhante ao normal<sup>66</sup>.

Em indivíduos saudáveis, a insulina plasmática duplica logo depois do término do exercício muito intenso, restaurando a glicemia a níveis basais em 1 h. Em contraste, no diabetes do tipo 1, em que a insulina endógena não aumenta, a hiperglicemia depois de exercícios muito intensos dura pelo menos 7 h<sup>66</sup>.

Indivíduos portadores de DM2, com incremento leve a moderado dos níveis de glicose, podem experimentar uma queda da glicemia durante o exercício, devido a prejuízos na produção de glicose endógena<sup>66</sup>.

Após o término da atividade física, a captação da glicose sanguínea pelo músculo continua, a fim de repletar as reservas de glicogênio. Se uma refeição for feita depois do exercício, as reservas de glicogênio alcançarão níveis normais no músculo dentro de 12 a 14 h<sup>69</sup>.

## **Síntese de glicogênio**

O estímulo que o hormônio insulina exerce sobre a síntese de glicogênio envolve a autofosforilação do receptor de insulina, a ativação da cascata de sinalização que culmina na inibição da glicogênio sintase cinase 3 (GSK-3) e, assim, na ativação da glicogênio sintase (GS). Em pacientes portadores de DM2, ocorre uma falha na ativação da GS pela insulina, levando à diminuição da síntese de glicogênio<sup>70</sup>. Outro fator importante na diminuição da síntese de glicogênio em pacientes com DM é a redução da taxa de entrada de glicose na célula. A síntese de glicogênio muscular é aproximadamente 50% menor em pacientes com DM do que em indivíduos normais<sup>29</sup>.

## **Metabolismo de lipídios**

O exercício físico está associado ao aumento da oxidação de gorduras por aumento do gasto energético ligado à maior disponibilidade de ácidos graxos. A disponibilidade de ácidos graxos é resultado do decréscimo nos níveis de insulina e do aumento das catecolaminas, estimulando a lipólise. Quando a queda nos níveis de insulina, normalmente induzida pela atividade física, não ocorre, a disponibilidade de ácidos graxos é limitada. O metabolismo de gorduras durante o exercício é quantitativamente diferente em portadores de DM2 obesos, em relação a indivíduos saudáveis. Nessa população, a utilização de AGL é reduzida, ao passo que de triacilgliceróis intramusculares está aumentada. Curiosamente, não ocorre essa adaptação em indivíduos com DM2 magros<sup>66</sup>.

## **Exercícios aeróbicos e exercícios resistidos**

O exercício aeróbico aumenta a densidade capilar e melhora a circulação sanguínea, a sinalização insulínica e a oxidação de gorduras. No entanto, o exercício aeróbico não promove a força muscular e a hipertrofia de forma tão substancial quanto o exercício de resistência. Como o exercício de resistência aumenta a massa muscular, a captação de glicose pelo organismo como um todo é maior<sup>71</sup>. Contudo, o aumento da massa muscular não é suficiente para explicar a melhora da captação de glicose produzida pelo exercício resistido, havendo, portanto, o envolvimento de outros fatores. O exercício de resistência aumenta o número de receptores de glicose e de insulina, melhorando a sua sinalização e a atividade da glicogênio sintase<sup>72</sup>. Os exercícios resistidos resultam em várias respostas hormonais e metabólicas: redução da pressão arterial, aumento da contratilidade da parede ventricular esquerda, melhora do perfil lipídico, da sensibilidade à insulina, da tolerância à glicose e do controle glicêmico, desenvolvimento de força, potência e resistência muscular, aumento da massa óssea e resistência do tecido conectivo<sup>73</sup>.

## **► Exercício físico e diabetes melito tipo 1**

Antes do advento da insulina, a desidratação grave, a cetose e complicações musculares impossibilitavam os indivíduos com DM1 de realizar atividades físicas mais intensas. Atualmente, graças à terapia insulínica, os portadores de desse tipo de DM podem ter uma vida normal e praticar exercícios físicos diariamente, evidenciando-se numerosos atletas profissionais e olímpicos<sup>69</sup>.

No entanto, para obterem os benefícios da prática da atividade física, eles devem se adaptar metabolicamente à demanda energética necessária para o trabalho muscular<sup>74</sup>.

## ■ Benefícios do exercício físico ao diabetes melito tipo 1

Os indivíduos com DM1 devem ser encorajados a se exercitarem. Comprovadamente, a prática regular de exercícios diminui os fatores de risco para doenças cardiovasculares como obesidade, hiperlipidemia, anormalidades de coagulação e hipertensão arterial. Também, o treinamento físico possibilita a redução da concentração plasmática de colesterol total e da sua fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*), aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*) e redução da hipertrigliceridemia de forma similar ao indivíduo sem DM<sup>74</sup>. Adicionalmente, observa-se melhora da sensibilidade à insulina, redução da sua aplicação e atenuação das disfunções autonômicas<sup>75</sup>.

Em contraste ao valor terapêutico do exercício regular a longo prazo ao controle metabólico do DM2, no DM1 o controle glicêmico não melhora com o exercício de treinamento, considerando-se os valores da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>). Todavia, a sensibilidade à insulina no DM1 aumenta com a realização de apenas uma sessão de exercícios. Esse fato é demonstrado pela redução dos requerimentos de insulina exógena<sup>74</sup>.

## ■ Metabolismo e exercício com diabetes melito tipo 1

As adaptações hormonais ao exercício são essencialmente perdidas em pacientes com DM1. O equilíbrio entre a utilização periférica de glicose e sua produção hepática é prejudicado, uma vez que as concentrações de insulina não respondem ao exercício como esperado. Há necessidade de ajustes na dose de insulina antes do exercício, a fim de se manter a homeostase da glicose. A sua administração inapropriada pode ter como resultado níveis excessivamente altos ou baixos de insulina plasmática<sup>61</sup>.

### Hipoglicemia induzida pelo exercício

Por serem fisiologicamente incapazes de reduzir a insulina circulante (a menos que a administração de insulina seja reduzida) durante o exercício, os indivíduos com DM1 apresentam maior risco de hipoglicemia<sup>69</sup>.

Ainda, os indivíduos com DM podem apresentar hipoglicemia secundária ao exercício, em decorrência da diminuição das respostas do sistema nervoso simpático. A neuropatia autonômica tem como consequência a menor resposta contrarreguladora à redução dos níveis de glicose. Esse resultado pode se agravar quando, nesses pacientes, houver falta de sintomas durante a hipoglicemia. Pacientes rigorosamente controlados mostram níveis mais baixos de glicose sanguínea antes que a epinefrina e outros mecanismos contrarreguladores sejam ativados, aumentando o risco de grave hipoglicemia induzida pelo exercício<sup>69</sup>.

Por fim, ao se exercitar a parte do corpo que recebeu a aplicação da insulina, poderá haver aumento da absorção do hormônio injetado no paciente. Tal observação é mais relevante se a insulina de curta duração for administrada minutos antes do exercício. Esse resultado é secundário à ativação mecânica do músculo, com consequente aumento da absorção da insulina. Desse modo, a escolha do local da aplicação é muito importante, caso a insulina seja aplicada antes do exercício. Recomenda-se a não realização de atividade física vigorosa no mínimo 1 h e 30 min antes da administração da insulina<sup>69</sup>.

### Hipoglicemia pós-exercício



Não é somente durante o exercício que pode ocorrer hipoglicemia. Esta poderá surgir de 6 a 15 h do término da atividade física e permanecer até 24 h após o exercício de longa duração<sup>76</sup>. Isso porque a captação periférica de glicose e a síntese de glicogênio aumentam nos grupos musculares exercitados previamente. Depois do exercício, a glicose hepática não tem a capacidade de compensar a captação e a redução da glicose sanguínea. Resta acrescentar que, após o exercício, há aumento da sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, da captação de glicose no músculo<sup>74,77</sup>.

### **Hiperglicemia induzida pelo exercício**

O exercício moderado pode ser a causa ou o retardo da hipoglicemia aguda em indivíduos com DM1. Em contrapartida, durante um exercício de alta intensidade ( $\text{VO}_2 \text{ máx} > 80\%$ ) pode surgir a hiperglicemia em portadores de DM1<sup>69</sup>.

Indivíduos saudáveis também podem apresentar hiperglicemia pós-exercício intenso, contudo, o nível glicêmico retorna rapidamente ao normal, uma vez que não há alteração na resposta da insulina. Nesses indivíduos, essa modalidade de exercício (alta intensidade) aumentará a produção hepática de glicose secundária ao aumento da epinefrina e de outros hormônios contrarreguladores, que causam diminuição acentuada na secreção de insulina. O músculo obtém parte significativa da sua energia ao usar a própria reserva de glicogênio. Haverá também o potencial aumento na secreção de insulina com o término do exercício e com o conseqüente aumento na captação de glicose periférica, normalizando os níveis glicêmicos<sup>69</sup>.

No DM1, porém, não existe a regulação da insulina na vigência de exercício de alta intensidade. Como reflexo, a hiperglicemia pode ser mantida em virtude da incapacidade de haver o aumento de insulina no pós-exercício, como comumente se observa em indivíduos normais nesse nível de atividade<sup>77</sup>.

### **Cetose induzida pelo exercício**

O exercício físico, de qualquer intensidade, pode ocasionar hiperglicemia e aumentar a formação de cetonas no paciente diabético em desequilíbrio metabólico. Na falta de insulina, o exercício proporciona grave redução na utilização periférica da glicose, aumento da lipólise e estímulo da produção hepática de glicose e da cetogênese<sup>78</sup>. Essas respostas combinadas provocam contínua elevação dos níveis de glicose, favorecendo a deterioração do estado metabólico e o acelerado desenvolvimento de cetose. Em virtude desse fato, antes de se submeterem à intensa atividade física, os indivíduos portadores de DM são orientados à verificação dos níveis de glicose no sangue e de corpos cetônicos na urina. Caso a glicemia seja maior do que 250 mg/dl, deve-se examinar se há cetonas no sangue ou na urina. Se houver, recomenda-se repouso e administração de insulina<sup>69,78</sup>.

## **QUADRO 36.2**

### **Estratégias importantes para a realização do exercício físico com menor risco de hipo ou hiperglicemia.**

**Antes de se exercitar, o indivíduo diabético deve fazer várias considerações:**

1. Exercício físico a ser realizado



- Intensidade e duração
- Compreender as respostas individuais da glicemia aos diferentes tipos de atividade física
- Iniciar o exercício 1 a 2 h após se alimentar

## *2. Monitoramento da glicemia antes do exercício*

- Se  $< 100 \text{ mg/dL}$ , fazer uma pequena refeição com 15 g de carboidrato 15 a 30 min antes de se exercitar
- Se entre 100 e 250 mg/dL, o exercício pode ser iniciado
- Se  $> 250 \text{ mg/dL}$ , evitar a atividade física e verificar a presença de cetonas na urina. Caso não haja cetonas, a atividade física pode ser realizada. Se as cetonas forem positivas, administrar insulina e não se exercitar até que estas não estejam mais presentes

## *3. Monitoramento da glicemia após os 30 min iniciais e ao término do exercício*

## *4. Administração de insulina*

- Verificar tipo e dosagem
- Aplicação de insulina até no máximo 1 h antes do exercício
- Não administrar a insulina no músculo que será exercitado
- Evitar exercício no horário do pico de ação da insulina

## *5. Alimentação*

- Fazer uma refeição 1 a 3 h antes do exercício
- Ter carboidrato de rápida ação disponível todo o tempo, caso necessite
- Ingerir carboidratos durante o exercício, no mínimo a cada 30 min de exercício intenso de longa duração
- Ingerir alimento fonte de carboidrato ao término do exercício

Adaptado de Wasserman e Zinman<sup>74</sup> e Horton<sup>78</sup>.

Conforme o exposto, alguns aspectos importantes devem ser levados em conta antes do início do exercício. Sabe-se que nem todas as situações são previsíveis, em virtude da espontaneidade e da intermitência da atividade física que é variável tanto em intensidade quanto em duração. Apesar disso, várias estratégias podem ser utilizadas para evitar a hipo ou a hiperglicemia (Quadro 36.2). Caso haja previsão do exercício, devem-se iniciar as atividades físicas 1 a 3 h após a refeição, quando a glicemia estiver maior do que  $100 \text{ mg/dL}$ . A ingestão de carboidrato é necessária quando o exercício for prolongado ou intenso, durante e após a atividade, para evitar hipoglicemia. Recomenda-se, ainda, a administração de insulina e evitar se exercitar, quando a glicemia de jejum estiver maior do que  $250 \text{ mg/dL}$  e corpos cetônicos estiverem presentes na urina. Ou, ainda, quando a glicemia for maior do que  $300 \text{ mg/dL}$ , independentemente da presença de corpos cetônicos na urina, o aconselhável é a administração de mais insulina e evitar o exercício<sup>74,78</sup>.

## ► Exercício físico e diabetes melito tipo 2

A epidemia do diabetes tipo 2 que se espalha por todo o mundo está associada à diminuição da

prática de atividade física e ao aumento da prevalência da obesidade. Portanto, a importância de se promover a atividade física como um componente vital na prevenção, bem como no manejo do diabetes tipo 2, deve ser vista como de grande prioridade<sup>50,67</sup>.

Também se deve reconhecer que o benefício da atividade física às anormalidades metabólicas do DM2 provavelmente seja maior quando é implementada antes da progressão da resistência à insulina para intolerância à glicose, para hiperglicemia, que requer o uso de hipoglicemiantes orais e, finalmente, para hiperglicemia, que requer insulina<sup>67</sup>.

As graves complicações relacionadas à prática de exercícios devem ser consideradas em todos os pacientes com DM2<sup>62</sup>. A hipoglicemia induzida pelo exercício tende a ser o menor problema em DM2, mas o risco aumenta com o uso de insulina e medicamentos antidiabéticos orais<sup>79</sup>.

## ■ Efeitos do exercício no diabetes melito tipo 2

### Controle glicêmico

Devido à ação sinérgica com a insulina nos tecidos sensíveis a este hormônio, o exercício físico é um dos principais componentes da terapia para redução aguda da glicose no sangue dos portadores de DM2<sup>48</sup>. Portadores de DM podem se beneficiar da atividade física devido à regulação das concentrações de glicose a curto e longo prazos<sup>80</sup>.

Uma série de estudos demonstra que a prática de exercícios regulares apresenta um efeito benéfico consistente no metabolismo de carboidratos, controle da glicemia, tolerância à glicose e sensibilidade à insulina<sup>61,67,81</sup>. A atividade física regular pode promover mudanças fisiológicas benéficas ao DM2. Imediatamente após o exercício, há maior transporte de glicose no músculo esquelético por translocação do GLUT4 para a superfície da célula por mecanismos independentes de insulina<sup>46</sup>. A capacidade aeróbica está relacionada a alterações favoráveis na HbA<sub>1c</sub> e/ou na tolerância à glicose<sup>48</sup>.

Boulé *et al.*<sup>82</sup> confirmaram que o bom resultado do exercício aeróbico e de resistência sobre a HbA<sub>1c</sub> não depende da redução do peso corporal e que os portadores de DM2 podem alcançar controle metabólico satisfatório com os programas de exercícios bem esquematizados. Em outra metanálise, os mesmos autores relatam que o exercício, quando praticado com regularidade, tem um efeito significativo no consumo máximo de oxigênio. Ainda, os exercícios de alta intensidade podem adicionar benefícios ao condicionamento cardiorrespiratório e à HbA<sub>1c</sub> em indivíduos com DM2<sup>83</sup>.

### Hipertensão arterial e dislipidemia

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são consideradas agentes etiológicos primários da hipertensão e da síndrome metabólica<sup>84</sup>. O exercício regular reduz a pressão arterial e produz mudanças favoráveis sobre os níveis de triacilgliceróis, colesterol total e na razão HDL:colesterol total<sup>85</sup>. Reduções mais expressivas do colesterol e de triacilgliceróis podem ser obtidas com a redução do peso corporal e a adoção de uma dieta pobre em gordura saturada, rica em fibras e ômega-3<sup>48,86</sup>. A atividade física regular tem consistentemente demonstrado ser efetiva para a redução dos níveis de VLDL rico em triglicerídios<sup>67</sup>.

### Obesidade e emagrecimento

Enquanto a obesidade é fator de risco independente para a hipertensão arterial e a doença

cardiovascular, a coexistência de obesidade e DM2 faz com que o risco de desenvolver estas alterações seja ainda maior, aumentando sensivelmente a morbimortalidade do DM. A razão de mortalidade para indivíduos diabéticos, com 20 a 30% do peso acima do desejável, é de 2,5 a 3,3 vezes mais alta comparada com a de indivíduos com peso normal e, em caso de peso corporal acima de 40% do normal, a razão de mortalidade torna-se 5,2 a 7,9 vezes mais alta<sup>87</sup>.

A inclusão da atividade física em programas de emagrecimento pode resultar em redução da adiposidade abdominal. A perda moderada de peso (aproximadamente 10 a 15% ou 4,5 a 9,1 kg) minimiza as alterações metabólicas<sup>48,49</sup>.

Para facilitar o controle de peso corporal e alcançar os benefícios relacionados à saúde, recomenda-se um gasto energético mínimo de 1.000 kcal/semana com atividade aeróbica. A atividade física promove a redução de peso, em particular a manutenção do peso, quando realizada juntamente com melhora do padrão alimentar<sup>88</sup>.

### **Fibrinólise**

Muitos pacientes com DM2 apresentam atividade fibrinolítica prejudicada, associada a níveis elevados de inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), o principal inibidor de ocorrência natural do ativador de plasminogênio (t-PA). Estudos demonstram uma associação entre a boa forma física e a fibrinólise. No entanto, esses ainda são resultados preliminares, que requerem mais estudos para serem considerados comprovados<sup>67</sup>.

### **Diminuição da mortalidade**

Muitos estudos mostram que níveis mais elevados de atividade física habitual estão associados a um decréscimo significativo da mortalidade em geral<sup>64</sup>.

## **■ Exercício de treinamento aeróbico versus exercício de resistência com diabetes melito tipo 2**

Aos portadores de neuropatia periférica não se recomenda grande parte dos exercícios aeróbicos, que também são um desafio para indivíduos com obesidade grave. Por outro lado, ao aumentar a massa e a resistência musculares, o treinamento de resistência provoca rápidas mudanças na função e na composição corporais. Promove ainda a melhora da força e da resistência muscular e aumenta a flexibilidade<sup>66</sup>.

A tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina melhoram com o exercício de resistência. Os efeitos são semelhantes àqueles apresentados com o treinamento aeróbico em indivíduos não diabéticos ou diabéticos tipo 2. Além disso, o treinamento de resistência de intensidade moderada favorece a redução da obesidade intra-abdominal. Estudos evidenciam vários efeitos causados pelo treinamento de resistência, como melhora da HbA<sub>1c</sub>, da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico. Com o treinamento do tipo circuito, os indivíduos intolerantes à glicose têm a sensibilidade à insulina aumentada<sup>89</sup>.

A adesão de pacientes com DM do tipo 2 ao treinamento físico de resistência é maior quando comparada com a adesão ao treinamento aeróbico exclusivamente. Isso se dá porque muitos desses pacientes apresentam fraqueza muscular, comorbidades cardiovasculares e tolerância ao exercício reduzida<sup>63</sup>. Para indivíduos idosos, hipertensos ou quando o diabetes já está estabelecido há algum tempo, um treinamento de resistência dinâmico, supervisionado, de menor intensidade e com pesos leves pode resultar em melhor adesão e promoção de alterações

metabólicas importantes<sup>48</sup>. Alternativamente, a combinação de exercício aeróbico e de resistência parece oferecer benefícios ainda mais expressivos<sup>90</sup>.

## ■ **Recomendações para a prática de atividade física com diabetes melito 2**

### **Recomendação para exercício aeróbico**

Para melhorar o controle glicêmico e contribuir para manutenção de peso e redução de riscos de doenças cardiovasculares, recomendam-se 150 min por semana de atividade física moderada (40 a 60% do  $\text{VO}_2$  máx ou 50 a 70% do batimento cardíaco máximo) e/ou pelo menos 90 min semanais de atividade aeróbica vigorosa (> 60% do  $\text{VO}_2$  máx ou 70% do batimento cardíaco máximo). A atividade física deve ser distribuída em pelo menos 3 dias por semana e não mais do que 2 dias consecutivos sem atividade física<sup>64</sup>.

A prática de 4 h ou mais por semana de atividade aeróbica moderada a vigorosa e/ou exercício de resistência está associada à maior redução de risco cardiovascular quando comparada com menores volumes de atividade<sup>64</sup>.

Para manutenção de perda de peso a longo prazo, maiores volumes de exercício (7 h por semana de atividade aeróbica moderada ou vigorosa) podem ser indicados<sup>64</sup>.

### **Recomendação para exercícios de resistência**

Na ausência de contraindicações, indivíduos com DM2 devem ser encorajados a praticar exercícios de resistência 3 vezes/semana, trabalhando todos os músculos principais, progredindo para três *sets* de 8 a 10 repetições com pesos que não podem ser erguidos mais que 8 a 10 vezes (8 a 10 RM [*rate monotonic*]). Para garantir que exercícios de resistência sejam praticados de forma correta, maximizando os benefícios à saúde e minimizando os riscos de lesões, recomenda-se supervisão inicial e periódica por profissionais especialistas e qualificados<sup>64</sup>.

### **Prevenção de hipoglicemia**

Os indivíduos em uso de insulina ou medicação devem avaliar a glicemia capilar antes, depois e várias horas após de completarem uma sessão de atividade física, até que ao menos a sua resposta glicêmica a tal atividade seja conhecida. Para aqueles com tendência à hipoglicemia durante ou após o exercício, muitas estratégias podem ser utilizadas. As doses de insulina ou de medicação podem ser reduzidas antes do exercício, quantidades extras de carboidratos podem ser consumidas antes ou durante a atividade física, ou ambas as estratégias podem ser implementadas<sup>64</sup>.

### **Segurança**

A elevação da pressão arterial durante o exercício pode ser motivo de preocupação quanto à segurança da sua realização em indivíduos em risco cardiovascular. No entanto, há evidências de que a demanda do miocárdio com exercícios de resistência de alta intensidade é comparável à demanda gerada por atividades da vida cotidiana, como subir escadas, andar em plano inclinado, ou carregar uma sacola de compras<sup>91</sup>. Portanto, o exercício de resistência de moderada a alta intensidade pode ser considerado seguro, mesmo em pacientes com risco cardíaco<sup>64</sup>.

► **Considerações nutricionais para a prática de atividade física**

O planejamento alimentar destina-se a suprir demandas nutricionais consequentes da atividade física, levando em consideração os objetivos do tratamento clínico-nutricional para controlar e prevenir as disfunções pela doença<sup>5,92</sup>. É essencial monitorar a glicemia, a HbA<sub>1c</sub>, os lipídios séricos, a pressão arterial e a função renal, para avaliar os resultados da terapia nutricional<sup>93</sup>.

O planejamento da alimentação deve ter por base a avaliação do apetite do indivíduo, a sua preferência alimentar e os horários habituais das refeições e do exercício. Toda a equipe de profissionais de saúde deve compartilhar esse planejamento. Só assim a terapia de insulina pode ser incorporada conforme as preferências alimentares do indivíduo e em concordância com os padrões da atividade física<sup>93</sup>.

Registrar a qualidade e a quantidade dos alimentos ingeridos diariamente é um hábito sadio que deve ser incorporado pelo indivíduo diabético. Para alcançar os benefícios, o bom é distribuir os alimentos em três refeições principais: desjejum, almoço e jantar, intercalados com duas a três pequenas refeições (lanches da manhã e da tarde e a ceia). Se o indivíduo for dependente de insulina, deve planejar os horários para fazer as refeições simultaneamente ao tempo de ação da insulina utilizada e à prática de exercícios<sup>93</sup>.

► **Estratégias nutricionais para a prática de atividade física com diabetes melito tipo 1**

Os indivíduos sob terapia intensiva de insulina, seja por múltiplas doses diárias, seja por bomba de infusão, devem ajustar a dose de insulina prandial com a quantidade de carboidratos planejada para a refeição. Para isso, deve-se usar o método de “contagem de carboidratos”<sup>94</sup>. Neste, leva-se em consideração o consumo total de carboidratos por refeição, e a sua distribuição deverá obedecer às necessidades individuais, previamente definidas, deste nutriente associado à anamnese do indivíduo, em que se identifica o consumo real por refeição. Os métodos de contagem de carboidratos mais utilizados são a lista de equivalentes (substituição) e a contagem em gramas de carboidratos<sup>95</sup>.

No método de lista de equivalentes, os alimentos são agrupados de forma que cada um corresponda a 15 g de carboidrato, classificando-os em grupos alimentares e porções. Nesse método, preconizam-se trocas de alimentos pertencentes ao mesmo grupo; contudo, pode haver trocas de porções de amido por porções de frutas, pois a porção fornece 15 g de carboidrato (Quadro 36.3)<sup>95</sup>.

QUADRO 36.3		Grupos alimentares para substituições ou trocas.	
Grupo	Carboidratos (g)	Proteínas (g)	Lipídios (g)
Amido	15	3	-

Carne	0	7	5
Vegetais	5	2	0
Frutas	15	0	0
Leite	12	8	0
Gorduras	0	0	9

Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>95</sup>.

Também se pode adotar que 1 UI de insulina rápida ou ultrarrápida seja o bastante para 15 g ou uma substituição de carboidrato. Para calcular a relação insulina:carboidrato, o peso corporal também poderá servir como parâmetro<sup>92,95</sup>. Essa coordenação da dose de insulina com a ingestão de carboidratos é fundamental para o esportista diabético, pois fornece oportunidade de planejar as refeições com mais flexibilidade, criando condições mais favoráveis para obter melhor controle glicêmico e assegurando-lhe reservas de glicogênio muscular e hepático<sup>94</sup>.

Já no método de contagem em gramas de carboidratos, somam-se os gramas de carboidrato de cada alimento por refeição. Assim, de acordo com a preferência do indivíduo, com os carboidratos pré-definidos por refeição e com o incentivo de uma alimentação saudável, utiliza-se qualquer alimento (Quadro 36.4)<sup>95</sup>.

Quando o tratamento com insulina for convencional, recomenda-se que sejam ingeridas, por refeição, sempre as mesmas quantidades de carboidratos e nos mesmos horários. Nesse caso, a quantidade relativa desse macronutriente não é flexível. Apenas permite substituições, o que pode trazer dificuldades na participação das atividades físico-esportivas<sup>92</sup>.

## QUADRO 36.4

### Quantidade de carboidratos por refeição.

Alimento	Carboidratos (g)
4 colheres de sopa rasas de arroz	20
2 colheres de sopa de feijão	8
2 pires de legumes e verduras	0
1 bife pequeno	0
1 caqui pequeno	17



Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>95</sup>.

O aumento do consumo de carboidratos e a redução da dose de insulina devem ter por base os níveis glicêmicos antes e após os exercícios, o número de vezes em que o indivíduo se exercita, as refeições e os lanches feitos próximo do horário da atividade física, a intensidade e a duração do exercício<sup>96</sup>. Se o exercício for regular, ocasionará maior adaptação ao organismo. Desse modo, não haverá necessidade de ingestão de quantidades extras de carboidratos. As três pequenas refeições podem fazer parte do planejamento alimentar e, caso seja necessário, deve-se fazer um reajuste nas doses de insulina<sup>74,78,94</sup>.

Para o exercício previamente planejado, é imprescindível que a dose de insulina seja reduzida a fim de prevenir a hipoglicemia. Caso contrário, pode ser preciso uma suplementação com carboidratos<sup>94</sup>.

## ■ Carboidratos

Para o DM1, é importante otimizar a oferta de carboidratos durante o exercício, pois, mantendo as reservas de glicose muscular e hepática, evita-se a sensação de fadiga resultante do esforço físico, há melhora do desempenho e prevenção da hipoglicemia. Também devem ser levadas em consideração as diferenças individuais de sensibilidade e as condições do ambiente onde o exercício será realizado. A oferta da quantidade e do tipo de carboidrato é dependente do tipo, da intensidade e da duração do exercício (Quadro 36.5)<sup>94,97</sup>.

A pergunta mais frequente feita por portadores de DM é sobre a quantidade de carboidratos a ser ingerida, conforme suas necessidades. Como sobre esse assunto não há estudos suficientes, as orientações são baseadas nos guias de nutrição geral<sup>94</sup>.

### QUADRO 36.5

Proposta de ingestão adicional de carboidrato e ajustes na dosagem de insulina de acordo com intensidade e duração do exercício físico.

Intensidade (%FCmáx)	< 20 min	20 – 60 min		> 60 min	
	CHO (g)	CHO (g)	RI (%)	CHO (g/h)	RI (%)
< 60	0	15	–	30	–
60 – 75	15	30	–	75	20
> 75	30	75	0 - 20	100	30

Contudo, sabe-se que os cálculos são apenas estimativas das necessidades reais, sendo que as exigências de carboidratos dependem de outros fatores, como o condicionamento físico, o nível de insulina no sangue e a dieta ingerida antes do exercício<sup>97</sup>.

Os carboidratos suplementares podem causar sensação de desconforto gástrico. Dessa forma, devem ser ingeridos em pequenas quantidades, o suficiente para que o trabalho muscular seja mantido antes e/ou depois do exercício. Caso, durante o exercício de alta intensidade, a glicose seja ingerida em *bolus*, não terá tanta eficiência e os resultados serão inferiores aos alcançados em exercício de baixa ou moderada intensidade<sup>98</sup>.

### **Ingestão de carboidrato para o dia de treinamento**

Para os indivíduos não diabéticos que praticam exercícios por 1 h ou menos ao dia, a ingestão de 5 a 6 g/kg de peso corporal por dia de carboidratos será suficiente para que as reservas de glicogênio sejam restauradas. Essa precaução corresponde à oferta de, aproximadamente, 60% do valor energético total em carboidratos. A oferta de carboidratos poderá alcançar 8 g/kg de peso corporal por dia, caso o treino seja superior a 2 h ao dia. Esse procedimento também poderá ser utilizado por portadores de DM com bom controle metabólico, embora as estimativas tenham sido estabelecidas para indivíduos não diabéticos. Se a ingestão habitual de carboidratos for menor que a recomendada, esta deve ser aumentada<sup>94</sup>.

### **Ingestão de carboidrato antes do exercício**

Para melhora da *performance* física, recomenda-se a ingestão de carboidratos 1 a 4 h antes da atividade, ou uma refeição 3 ou 4 h antes do exercício. Quando o exercício for pela manhã, os níveis de glicogênio hepático e muscular podem estar baixos no início da atividade, em decorrência do jejum noturno. Quando praticados mais tarde, devem ser feitos depois de uma refeição contendo carboidratos, um pouco de proteína e baixo teor de gordura (3 a 4 h antes da atividade)<sup>93</sup>.

Com exercício não planejado, pode ser necessária a ingestão de carboidratos adicionais, com base no nível glicêmico anterior à atividade e de acordo com tratamento com insulina<sup>93</sup>.

O autocontrole do nível de glicose sanguínea auxiliará a identificação da necessidade de ajustes na ingestão de carboidratos antes do exercício<sup>74,96,99</sup>. Caso a glicemia esteja menor que 100 mg/dL, por exemplo, o risco de hipoglicemia aumenta. Dessa forma, não se pode iniciar a atividade sem a ingestão de carboidratos (Quadro 36.6)<sup>99</sup>.

Para prevenção de efeitos adversos, indivíduos diabéticos devem ingerir um lanche com carboidratos antes ou depois de um exercício de intensidade moderada de curta duração (perto de 1 h). Quinze gramas desse macronutriente podem ser suficientes para prevenir a hipoglicemia, sem a adição de calorias excessivas. Para o atleta com DM, pode ser preciso a adição de carboidrato, aproximadamente 20 min antes do exercício. Um simples lanche que forneça 15 g de carboidrato, 15 a 30 min antes ou depois do exercício, pode prevenir hipoglicemia. Preferencialmente, carboidratos derivados de biscoitos, frutas secas, cereais em barra, sem a ingestão de alimentos açucarados<sup>94</sup>.

A necessidade ou não de carboidratos e a ingestão antes ou depois do exercício serão

determinadas pelo horário da atividade. No período da manhã, antes da administração de insulina no jejum, o risco de hipoglicemia parece ser menor. Assim, a hipoglicemia pode ser prevenida pela hiperglicemia. Nesse caso, a redução ou omissão do carboidrato deve ser considerada pelo indivíduo com DM, tendo por base o acompanhamento da resposta do exercício realizado. Esse exercício, se realizado no final da tarde, pode requerer, antes de sua execução, 15 a 30 g de carboidratos para prevenção da hipoglicemia. Se o exercício for realizado no início da noite ou após o jantar, deverá ser ingerida uma quantidade extra de carboidrato, se preciso<sup>94</sup>. Nesse horário, deve-se evitar a atividade física, pois não só há risco de hipoglicemia noturna, como também de hiperglicemia pela manhã<sup>74</sup>.

QUADRO 36.6		Proposta para ajustes na alimentação de diabéticos para a prática de atividade física.
Tipo de exercício	Glicemia pré-exercício (mg/dl)	Sugestão de aumento na ingestão alimentar
Intensidade leve a moderada de curta duração (< 30 min)	< 100	10 – 15 g de CHO por hora de exercício
	100 ou maior	Não é necessário aumentar a ingestão alimentar
Intensidade moderada, com 60 min de duração	< 100	25 – 50 g de CHO antes do exercício; 10 – 15 g de CHO por hora de exercício
	100 – 180	10 – 15 g de CHO por hora de exercício
	180 – 300	Não é necessário aumentar a ingestão alimentar
	300 ou mais, ou maior do que 250, com presença de cetonas na urina	Não iniciar o exercício até a glicemia estar sob controle
Alta Intensidade	< 100	50 g de CHO antes do exercício; monitorar a glicemia
	100 – 180	25 – 50 g de CHO por hora de exercício, dependendo da intensidade e da duração
	180 – 300	10 – 15 g de CHO por hora de exercício

CHO = carboidrato. Adaptado de Franz *et al.*<sup>99</sup>

Possivelmente, a dose de insulina deverá ser reduzida antes e depois. Para isso, existem vários

guias disponíveis para orientação dos ajustes necessários. Geralmente, reduzindo-se em 30 a 50% a dose de insulina de curta ação, o risco de hipoglicemia poderá ser reduzido<sup>94</sup>.

Sem a modificação na ingestão de carboidratos há possibilidade de diminuição da dose de insulina do *bolus* da refeição anterior à atividade física, especialmente para paciente com peso corporal excessivo. Em usuários de bomba de infusão de insulina, é ativada a função de redução temporária da basal (insulina administrada para metabolização da glicose hepática). Sendo assim, será preciso a ingestão prévia de alimentos somente se a glicose sanguínea estiver abaixo do nível estipulado pelo método<sup>100</sup>.

Em atletas, para provas de longa duração, o aumento das reservas de glicogênio é feito pela técnica da supercompensação. Para os portadores de DM que usam essa técnica, o cuidadoso monitoramento dos níveis de glicose sanguínea e o reajuste apropriado das doses da insulina tornam-se necessários, tanto para preservação do controle da glicemia quanto para alcance do objetivo do processo de supercompensação<sup>94</sup>.

### **Ingestão de carboidrato durante o exercício**

A *performance* pode ser melhorada quando, durante o exercício de longa duração e de intensidade moderada e alta, houver ingestão de carboidratos. Isso porque a oxidação e a disponibilidade da glicose são mantidas até o final do exercício, contudo, o glicogênio não é poupado. Durante o exercício, a ingestão de carboidrato tem importância adicional para o atleta diabético<sup>94</sup>. O exercício de intensidade moderada (50 a 60% do  $\text{VO}_2$  máx) aumenta a captação da glicose em 2 a 3 mg/kg/min acima dos requerimentos habituais. Uma pessoa de 70 kg, por exemplo, tem necessidade de acréscimo de 140 a 210 mg de glicose por minuto de exercício físico de intensidade moderada; ou 8,4 a 12,6 g (10 a 15 g) de carboidrato por hora de exercício. Durante a prática de exercício de alta intensidade (80 a 100% do  $\text{VO}_2$  máx), a captação de glicose pode aumentar 5 a 6 mg/kg/min mais que os requerimentos habituais, havendo dificuldades para manter a atividade por períodos maiores. Esse aumento de glicose justifica recomendar a suplementação de carboidrato (15 g) a cada 30 a 60 min de exercício (dependente da atividade) acima da rotina normal<sup>93</sup>.

Em sessões de longa duração, recomenda-se consumir no mínimo 30 a 60 g de carboidrato por hora de atividade, distribuídos em intervalos de 15 a 30 min, fazendo-se ajustes apropriados na dose de insulina. Essa é uma ótima tática para evitar a hipoglicemia. Caso o exercício seja de intensidade moderada de curta duração (menos do que 45 min), é aconselhável evitar consumir alimentos extras durante a atividade<sup>94</sup>. Avaliar a glicemia pós-exercício ajudará na indicação da necessidade do consumo de carboidrato adicional<sup>74</sup>.

### **Ingestão de carboidratos após o exercício**

Após o exercício físico exaustivo, para criar condições mais favoráveis a fim de restaurar as reservas de glicogênio muscular, deve ser ingerido 1,5 g/kg de carboidratos em até meia hora após a atividade. Também, 1 a 2 h mais tarde, deve-se consumir novamente essa mesma quantidade. Nesse momento, são de grande utilidade os cereais em barra ou alimentos com alto teor de carboidratos. Para o diabético, essa orientação é de especial importância para prevenir a hipoglicemia pós-exercício. O monitoramento da glicose, em intervalos de 1 a 2 h, favorece a avaliação da resposta ao exercício e dos ajustes necessários na alimentação e na dose de insulina<sup>94</sup>.

## ■ Necessidades energéticas e proteicas

Para esportistas/atletas portadores de DM, os requerimentos energéticos variam muito e são determinados, entre outros fatores, pelo nível de condicionamento, modalidade esportiva, peso corporal, intensidade e duração dos exercícios. Alguns estudos mostram que essas necessidades de atletas de elite são menores que a esperada e sugerem que podem ser metabolicamente eficientes. O melhor modo de calcular a necessidade energética do indivíduo com DM é iniciar com a história alimentar bem minuciosa. Deve-se, ainda, comparar a ingestão habitual com as necessidades estimadas e, baseando-se em avaliação nutricional, peso e apetite, fazer os ajustes necessários. O acompanhamento do peso corporal proporcionará oportunidade para avaliar a adequação calórica<sup>101</sup>.

Os portadores de DM que fazem exercícios físicos regularmente têm, com frequência, maiores necessidades energéticas que os sedentários. A prática regular da atividade requer energia que varia de 2.000 kcal/dia (ginasta) a mais de 6.000 kcal/dia (jogador de futebol ou halterofilista). As altas demandas de energia são dificultadas pela baixa densidade calórica das dietas de alto teor de carboidratos e baixo teor de gordura. Em lanches planejados dentro do plano alimentar, há necessidade de ofertar alimentos com alto teor de carboidratos. Os atletas alcançam ou mantêm o peso com a ajuda de suplementos líquidos ou barras energéticas<sup>94</sup>. Aqueles que competem em modalidades que exigem peso corporal relativamente baixo, são submetidos a ciclos repetidos de ganho e perda de peso (p. ex., lutadores). Agindo assim, coloca-se em risco não só o estado nutricional, como ainda resulta em redução de 14% no gasto energético de repouso. Somada a esse fato, a dosagem de insulina é determinada com imprecisão, dificultando o controle metabólico do diabetes<sup>101</sup>.

Podem ser usados, no início, os valores para a estimativa das necessidades energéticas (Quadro 36.7). Entretanto, devem ser consideradas as possíveis variações individuais<sup>96</sup>.

No mínimo, 0,8 g/kg/dia de proteína deve ser ingerido pelos indivíduos fisicamente ativos<sup>102</sup>. Possivelmente, será preciso aumentar a ingestão de proteínas para 1,2 g/kg/dia para o atleta de *endurance*<sup>94,102</sup>.

## ■ Hidratação e suplementos de carboidratos

Quando não há estresse térmico, o carboidrato na forma líquida ou sólida apresenta o mesmo efeito e suas respectivas vantagens, ou seja, o líquido ajudará a hidratação e o sólido a prevenção da fome. Além disso, os diversos tipos de carboidratos (glicose, sacarose, amido e maltodextrina) parecem ter resultados similares sobre a *performance* e o metabolismo, quando ingeridos de forma isolada ou combinada<sup>103</sup>.

Somente a obediência rigorosa a um esquema apropriado de reposição hídrica poderá prevenir a desidratação e seus efeitos. Caso dependa da própria vontade, grande parte dos atletas acabará repondo apenas parte da água perdida durante o exercício, porque, durante a atividade, a sensação de sede é menos perceptível<sup>101</sup>.

QUADRO 36.7	Estimativas das necessidades energéticas (kcal/kg) de acordo com a intensidade do exercício.
-------------	--

<b>Intensidade do exercício físico</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
Leve	30	30
Moderado	40	37
Intenso	50	44

Adaptado de Sherman et al.<sup>102</sup>.

O fundamental é que, para a preservação de todas as funções fisiológicas, a hidratação seja feita antes do exercício, caso contrário poderá haver um comprometimento sério da regulação térmica e maior esforço cardiovascular durante a atividade. Aconselha-se que 600 mL de água fresca sejam ingeridos pelo menos 2 h antes do treinamento/competição; e mais de 400 mL, 10 a 15 min antes. Esse processo não elimina a necessidade da ingestão hídrica contínua em pequenos volumes, 100 a 200 mL a cada 10 a 15 min durante a atividade física. Para indicar a perda de líquido durante o exercício e regular a reidratação durante e após a atividade ou competição atlética, podem ser usadas as variações do peso corporal. Ainda, após o treinamento, a ingestão hídrica deve ser continuada até que se restabeleça o peso corporal<sup>101</sup>. Em eventos de curta duração (60 a 90 min) é provável que a melhor bebida para reposição seja água pura. Os líquidos carboidratados podem ser ingeridos após 40 a 60 min de atividade<sup>94</sup>. A concentração adequada do suplemento dependerá do estresse térmico, da atividade e do tipo de exercício<sup>103</sup>. As soluções são auxiliares para a prevenção dos efeitos negativos da desidratação, além de manter a glicose plasmática em níveis apropriados para o atleta diabético<sup>94</sup>.

Não se deve esquecer da importância da determinação da concentração ideal e do volume. Os suplementos com diluições  $\leq 8\%$  são bem tolerados e não retardam o esvaziamento gástrico. Bebidas com concentrações de carboidratos ou açúcares  $> 10\%$  podem causar problemas osmóticos e, conseqüentemente, desconforto gastrointestinal, como náuseas, diarreia, câibras ou edema. Sucos de frutas e refrigerantes contêm entre 10 e 12% de carboidratos e precisam ser diluídos (meia xícara de suco, meia xícara de água = 15 g de carboidratos)<sup>94,99,101</sup>. Soluções que contenham água e polímeros de glicose, frutose e eletrólitos de 5 a 7% proporcionam esvaziamento gástrico tão rápido quanto a água pura. Em relação à glicose e outros açúcares, os polímeros de glicose são vantajosos, devido ao seu baixo peso molecular e porque não causam problemas osmóticos comumente ligados à ingestão de altas concentrações de açúcares. Por serem convenientes e estarem disponíveis, essas soluções podem ser úteis, em especial em evento atlético com duração superior a 1 h<sup>101</sup>.

## ► Considerações nutricionais para a prática de atividade física com diabetes melito tipo 2

O indivíduo portador de DM2 que apresenta um bom controle apenas com modificações dietéticas



pode praticar exercícios sem qualquer cuidado adicional. No curso da atividade leve a moderada, os níveis glicêmicos caem próximo ao normal, porém, geralmente, não alcançam níveis hipoglicêmicos<sup>99</sup>. As recomendações têm por base um plano de alimentação saudável e equilibrada, considerando-se os objetivos do tratamento<sup>5,92</sup>. Para a manutenção da glicemia dentro dos limites normais de variação, as refeições devem ser feitas 2 a 3 h antes do exercício. Assim, não são necessários suplementos antes, durante ou após a atividade física<sup>99</sup>.

Em regra não serve para os indivíduos tratados com insulina ou medicamentos hipoglicemiantes orais, particularmente sulfonilureias, pois estas atuam nas células  $\beta$  pancreáticas, estimulando a secreção da insulina e podendo ocasionar hipoglicemia durante o exercício. As táticas para prevenir a hipoglicemia propostas para o DM1 podem ser aplicadas ao DM2 sob tratamento de insulina e/ou usando-se antidiabéticos orais, apesar da existência de certas diferenças<sup>79</sup>.

As principais estratégias nutricionais para o praticante de atividade física com DM2 referem-se ao consumo adequado dos alimentos, de acordo com seu índice glicêmico e sua carga glicêmica (CG), a inclusão de alimentos funcionais e a ingestão equilibrada de suplementos nutricionais. Todas essas estratégias serão descritas a seguir.

## ■ Índice glicêmico e carga glicêmica

Os alimentos de alto índice glicêmico produzem maior concentração de glicose plasmática e maior demanda de insulina. O aumento crônico da demanda de insulina pode, eventualmente, levar à exaustão pancreática<sup>104</sup>. Além disso, a sensibilidade à insulina também pode ser reduzida com o consumo de uma dieta que proporcione maiores concentrações de glicose plasmática por aumentar os radicais livres e os ácidos graxos livres circulantes<sup>105</sup>.

Meta análise com 37 estudos prospectivos observacionais demonstrou que dietas com alto índice glicêmico ou alta CG aumentaram de forma independente os riscos de diabetes tipo 2, dentre outras doenças. Esse achado indica que a proteção oferecida por uma dieta com baixo índice glicêmico ou baixa CG é semelhante ou até mesmo maior que a conferida por dieta com grãos integrais ou fibras para risco de DM2, doenças cardiovasculares (DCV) ou câncer de cólon<sup>105</sup>. Além do índice glicêmico e da CG, outros aspectos dos alimentos fontes de carboidratos, como o conteúdo de fibras e micronutrientes, também devem ser considerados ao se escolher os alimentos<sup>104</sup>. Além do mais, o consumo de dietas ricas em gordura, principalmente de gordura saturada<sup>92</sup>, está relacionado ao desenvolvimento de resistência à insulina e não dietas ricas em carboidratos<sup>106</sup>. Aqueles que desejarem seguir uma dieta pobre em carboidratos devem ser encorajados a adotar uma dieta pobre em gorduras e com a maior parte da proteína derivada de fonte vegetal<sup>107</sup>.

No Quadro 36.8 são mostrados os principais alimentos e seus respectivos índices glicêmicos.

## ■ Alimentos funcionais

### *Fibra alimentar*

O consumo de certas fibras diminui o risco de DM2, principalmente quando associado ao índice glicêmico e à carga glicêmica<sup>109</sup>.

O porquê de as fibras alimentares melhorarem o controle glicêmico e aumentarem a

sensibilidade à insulina pode-se fazer entender por diversos mecanismos<sup>110</sup>. Diversos recursos são responsáveis pela melhora do controle glicêmico e aumento da sensibilidade à insulina. Evidências experimentais indicam que os efeitos da fibra, especialmente da fibra fermentável, são obtidos pela estimulação do peptídio 1 semelhante ao glucagon (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Este reduz a razão do esvaziamento gástrico, melhora a captação e a disponibilidade de glicose nos tecidos periféricos, aumenta a captação de glicose, melhora a disponibilidade de glicose nos tecidos periféricos, aumenta a disponibilidade de glicose dependente de insulina, inibe a secreção de glucagon e reduz a produção de glicose hepática. Pelos vários resultados do GLP-1 pode-se reduzir a exigência de insulina exógena em indivíduos com baixa tolerância à glicose, quando ingerirem dietas com alto teor de fibras<sup>111</sup>.

Os possíveis benefícios das fibras para DM1 e DM2 são evidentes<sup>93</sup>. Entretanto, o controle da glicemia e a redução dos eventos hipoglicêmicos no DM1, a redução da hiperinsulinemia e dos lipídios plasmáticos e a melhora do controle glicêmico no DM2 estão relacionados à ingestão de 50 g/dia de fibra<sup>112</sup>.

Como parte do tratamento médico nutricional do DM, a inclusão da fibra alimentar na alimentação reduz o colesterol e o colesterol de LDL, principalmente devido aos efeitos dos ácidos graxos de cadeia curta, em particular, o propionato<sup>113,114</sup>. Os benefícios secundários das dietas com alto teor de fibras para o tratamento de doenças cardiovasculares incluem a redução da ingestão energética, de açúcares e de gorduras, portanto, com mudanças efetivas para o tratamento da obesidade e da hipertrigliceridemia<sup>111</sup>.

### Amido resistente

Por ser um oligossacarídeo não digerível, o amido resistente não é absorvido como glicose no intestino delgado, sendo fermentado quase completamente no cólon<sup>115</sup>. Sugere-se que a sua ingestão produza menor aumento da glicemia pós-prandial, com consequente redução da produção de insulina, quando comparada com amido digerível<sup>116</sup>. Propõe-se que os alimentos que contêm naturalmente o amido resistente (amido de milho, banana verde) ou alimentos modificados para conter mais deste tipo de amido (amido de milho com alto teor de amilose) possam modificar a resposta glicêmica pós-prandial e prevenir tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia<sup>116</sup>. As diferenças nos índices glicêmicos de alguns alimentos podem explicar esses efeitos<sup>93</sup>.

De forma geral, atribuem-se aos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) os efeitos gerados pelo amido resistente sob o metabolismo da glicose. Uma das suposições do mecanismo de ação dos AGCC relaciona-se à presença do acetato na circulação periférica, derivado da fermentação colônica da fibra alimentar e/ou do amido resistente. Em experiência com ratos, o aumento do nível de acetato é acompanhado pela potencialização da secreção da insulina induzida pela glicose, pela melhora da tolerância à glicose e pela gliconeogênese hepática muito ativa<sup>117</sup>. Alguns estudos evidenciam os efeitos do amido resistente na redução das respostas de glicose e da insulina pós-prandial e no aumento da sensibilidade à insulina em indivíduos não diabéticos<sup>118</sup>.

A banana verde é o principal alimento rico em amido resistente. A biomassa de banana verde é uma receita prática e fácil de fazer:

- Ingredientes: 10 unidades de banana verde
- Modo de preparo: lave-as e coloque-as, com casca, em uma panela de pressão com água. Deixe cozinhar até formar pressão. Após 20 min de pressão, desligue o fogo e retire, com

cuidado, as bananas da panela. Retire as cascas e, em seguida, coloque-as no processador. Processe as bananas até formar uma massa homogênea<sup>119</sup>.

***β-glicana***

Estudos apontam uma expressiva redução do colesterol total, da sua fração LDL e da razão colesterol de HDL:colesterol de LDL em indivíduos resistentes à insulina ou portadores de DM2 após dietas suplementadas com aveia ou *psyllium*<sup>120</sup>. As respostas glicêmicas e dos níveis de insulina pós-prandial melhoram significativamente com a β-glicana do farelo de aveia, em sua forma natural ou isolada e adicionada (fibra funcional)<sup>121</sup>.

**QUADRO 36.8**

**Tabela internacional de índice glicêmico.**

Alimentos	Índice glicêmico em relação à glicose = 100	Índice glicêmico em relação ao pão = 100	Tamanho da porção
Bolo de banana feito com açúcar	47	67	80 g
Bolo de banana feito sem açúcar	55	79	80 g
Bolo de chocolate	38	54	111 g
Bolo de baunilha	42	60	111 g
<i>Croissant</i>	67	96	57 g
<i>Muffin</i> de maçã feito com açúcar	44	63	60 g
<i>Muffin</i> de maçã feito sem açúcar	48	69	60 g
<i>Muffin</i> de coco e mel	60	86	50 g
<i>Muffin</i> de banana, aveia e mel	60	86	50 g
<i>Muffin</i> de cenoura	59	84	57 g
<i>Muffin</i> de chocolate	53	75	50 g
<i>Waffles</i>	76	109	35 g
Suco de maçã sem açúcar	40	57	250 mL

Suco de cenoura	43	61	250 mℓ
Suco de <i>cranberry</i>	56	80	250 mℓ
Suco de uva sem açúcar	48	69	250 mℓ
Suco de laranja sem açúcar	56	76	250 mℓ
Suco de abacaxi sem açúcar	46	66	250 mℓ
Suco de tomate sem açúcar	38	54	250 mℓ
Pão feito com farinha de cevada	67	96	30 g
Pão de trigo-sarraceno	47	67	30 g
Pão branco sem glúten	71	101	30 g
Pão branco sem glúten com grãos	79	113	30 g
Pão sem glúten com fibras	69	99	30 g
Pão branco de trigo	71	101	30 g
Torrada de pão branco	73	104	30 g
Pão com semente de aveia	65	93	30 g
Pão de semente de centeio	41	58	30 g
Pão branco + 15 mg de <i>psyllium</i>	41	59	30 g
Pão multigrãos	54	77	30 g
Pão de linhaça e soja	50	71	30 g
<i>Musli</i>	66	94	30 g
<i>Musli</i> sem glúten	39	56	30 g
Espiga de milho fervida com sal	68	97	150 g
Arroz branco cozido	72	103	150 g
Arroz de risoto	69	99	150 g
Lentilha	28	40	150 g

Salmão	48	69	100 g
Abóbora	75	107	80 g
Beterraba	64	91	80 g
Cenoura	16	23	80 g
Batata doce	44	63	150 g
Damasco	57	82	120 g
Pêssego	28	40	120 g
Pera	33	47	120 g
Abacaxi	66	94	120 g
Ameixa	24	34	120 g
Melancia	72	103	120 g

Adaptado de Powell *et al.*<sup>108</sup>.

É de grande importância a influência da  $\beta$ -glicana sobre o índice glicêmico dos alimentos. Com o enriquecimento de produtos com  $\beta$ -glicana, existem evidências da redução de quatro unidades no índice glicêmico por grama de  $\beta$ -glicana, adicionadas em 50 g de carboidratos de produtos testados<sup>122</sup>.

### Prebióticos

Os frutanos podem exercer efeitos sobre a glicose e a insulina. Para explicar a influência dos frutanos do tipo inulina na modulação da glicemia, evidenciam-se duas hipóteses<sup>123</sup>:

- São capazes de retardar o esvaziamento gástrico e/ou encurtam o tempo de trânsito intestinal, influenciando a absorção dos carboidratos.
- Modificam o metabolismo hepático da glicose, com redução da gliconeogênese mediada pelos AGCC, especialmente pelo propionato. Este pode, de modo indireto, influenciar o metabolismo da glicose hepática, através da redução da concentração de ácidos graxos plasmáticos.

Pesquisas demonstram que a oligofrutose estimula a expressão e a secreção de peptídios colônicos, especialmente o GLP-1, com resultados benéficos sobre a glicemia, a secreção da insulina e a regulação do apetite, em animais com DM<sup>124</sup>. Em decorrência dos limites efetivos das abordagens usadas nos dias de hoje para tratamento de DM2 e obesidade, a oligofrutose, ao ocasionar a produção intestinal de peptídios, pode ser um fator alimentar interessante no controle

da ingestão de gorduras e de suas disfunções metabólicas. Também exerce efeito protetor contra o aumento da ingestão energética e do peso corporal, desenvolvimento de massa gordurosa e aumento dos triacilglicerois séricos<sup>125</sup>. As ações antidiabéticas da oligofrutose requerem, conforme as atuais evidências, um receptor de GLP-1 funcional, destacando-se a importância da necessidade do aumento da secreção da GLP-1 para o tratamento do DM2<sup>126</sup>.

## Soja

A soja traz incontáveis benefícios não somente para o controle do DM. Esse fato é comprovado pelos seus componentes: amidos, proteína vegetal, fibras solúveis, oligossacarídeos, minerais e fitoestrógenos, especialmente as isoflavonas genisteína e daidzeína<sup>127</sup>.

O consumo de genisteína e daidzeína está associado ao menor índice de massa corporal (IMC) e insulina de jejum e ao aumento do HDL, acompanhado de menor resposta da insulina a uma carga oral de glicose. As saponinas da soja também mostram atividade antiobesidade. Esses efeitos comprovam a capacidade das isoflavonas de reverterem o excesso de peso, a hiperinsulinemia e a hiperlipidemia, reconhecidos como fatores de risco cardiovascular, normalmente associados à obesidade e ao diabetes<sup>127,128</sup>.

Algumas evidências sugerem que as isoflavonas da soja são benéficas para os indivíduos portadores de DM devido à sua atividade estrogênica e à capacidade de prevenção da peroxidação lipídica. Além disso, inibem a captação de glicose intestinal por reduzirem o transporte dependente de sódio da glicose, reduzindo a hiperglicemia pós-prandial<sup>129</sup>.

No tratamento do diabetes, é preciso ser constante a prevenção do estresse oxidativo. Experiências *in vitro* mostram que a genisteína da soja inibe com eficiência a modificação aterogênica da LDL mediada pela auto-oxidação da glicose e protege as células vasculares do ataque citotóxico das LDL oxidadas, promovendo a prevenção de doenças vasculares crônicas e a precocidade dos eventos ateroscleróticos<sup>130</sup>.

## Café

O hábito da ingestão de café vem sendo associado a risco consideravelmente menor de DM2<sup>131</sup>. Pesquisa analisando o consumo de duas ou mais xícaras ao dia, durante dez anos seguidos, observou menor risco, independentemente do consumo de cafeína<sup>132</sup>. Existem sugestivos indícios de que o ácido clorogênico pode alentar a absorção de glicose ao inibir o transporte de glicose intestinal<sup>133</sup>.

Paradoxalmente, a ingestão aguda de cafeína diminui a sensibilidade à insulina em estudos de intervenção de curta duração<sup>134</sup>. A ingestão de café cafeinado com uma dieta tanto de alto quanto de baixo índice glicêmico comprometeu significativamente o controle da glicemia e a sensibilidade à insulina quando comparada com a ingestão de café descafeinado<sup>135</sup>. Estudo que avaliou o efeito do consumo de 200 mg de cafeína, ingeridos 2 vezes/dia, no metabolismo da glicose, observou redução na sensibilidade à insulina, com efeito persistente por pelo menos 1 semana e evidente até 12 h depois da administração<sup>136</sup>.

## Chá-verde

As propriedades dos chás obtidos por infusão das folhas da *Camellia sinensis* têm sido objeto de estudo de diversas pesquisas há muitos anos, e esta é a segunda bebida mais consumida no mundo inteiro, atrás apenas da água<sup>137</sup>. Esse chá contém quantidades significativas de vitaminas, minerais, óleos voláteis, purinas e polifenóis, especialmente de catequinas, com reconhecida atividade



antioxidante<sup>138</sup>.

Estudos epidemiológicos reportam que o consumo de polifenóis do chá-verde podem exercer potenciais efeitos benéficos à saúde, como por exemplo, a redução de doenças coronarianas, de câncer e de diabetes<sup>137</sup>.

Nishiumi *et al.*<sup>139</sup> investigaram o efeito do consumo de chá-verde e de chá-preto na hiperglicemia e na resistência à insulina em ratos alimentados com dieta rica em gorduras, por um período de 14 dias. Ambos os chás foram capazes de suprimir o ganho de peso corporal e a deposição de tecido adiposo branco, causados pela dieta. Também, tanto o consumo do chá-verde como do chá-preto foi capaz de atenuar a hiperglicemia e a intolerância à glicose por meio do estímulo de sua captação, por meio da translocação do transportador de membrana plasmática de glicose GLUT4 no músculo. A dieta rica em gordura apresenta o potencial efeito de redução dos níveis de insulina, efeito esse que foi suprimido pelo consumo destes chás.

No estudo delineado por Ankolekar *et al.*<sup>140</sup>, objetivou-se analisar a influência do tempo de infusão das folhas de *Camellia sinensis* sobre a glicemia, em modelos *in vitro* de diabetes. Uma infusão de 5 min é capaz de promover maior liberação do seu conteúdo fenólico, em comparação com infusão de 2 min. Dessa forma, sugere-se que para melhor resposta de pacientes portadores de diabetes, o tempo de infusão ideal é de 5 min.

## Canela

Os efeitos da canela sobre a glicose sanguínea têm sido objeto de várias pesquisas<sup>141</sup>. Estudos *in vitro* e em animais demonstram que a canela, além de apresentar ação antioxidante, é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina e aumentar o glicogênio hepático por meio da regulação da sinalização da insulina e da síntese de glicogênio<sup>142</sup>.

No estudo delineado por Akilen *et al.*<sup>143</sup> objetivou-se avaliar o efeito de redução da glicose sanguínea provocado pela canela sobre os parâmetros de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), pressão arterial e perfil lipídico em indivíduos portadores de diabetes melito tipo 2. Para tanto, os 58 participantes do estudo (tratados com agentes hipoglicemiantes e HbA<sub>1c</sub> > 7%) foram aleatoriamente divididos em dois grupos: placebo ou 2 g de canela diariamente durante 12 semanas. Após a intervenção, observou-se que a HbA<sub>1c</sub> média e a glicose sanguínea de jejum diminuíram significativamente no grupo que recebeu suplementação de canela, em comparação com o grupo-placebo. Também se comprovou média menor dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica e dos parâmetros antropométricos de IMC e circunferência de cintura.

A canela possui capacidade de ativar certos PPAR, como o PPAR- $\gamma$  e o PPAR- $\alpha$ , resultando em melhora da resistência à insulina e redução da glicemia de jejum<sup>144</sup>; diminui a expressão de genes que codificam a via de sinalização insulínica, como GSK3B, IGF1R, IGF2R e PIK3R1<sup>145</sup>; e tem a capacidade de modulação e translocação do transportador de membrana GLUT4 no músculo e no tecido adiposo<sup>144,146</sup>.

## Yacon

A *yacon* (*Smallanthus sonchifolia*) é um tubérculo nativo dos Andes. É utilizado para alimentação humana desde a civilização Inca, contudo, no Brasil, foi introduzido apenas no início da década de 1990<sup>138</sup>.

Esse tubérculo difere-se de outras raízes tendo em vista a sua composição química: em vez de amido como carboidrato de reserva, a raiz do *yacon* armazena grande quantidade de fruto-oligossacarídeo (FOS) que, por meio de efeitos prebióticos, é capaz de promover crescimento de

uma microbiota intestinal saudável<sup>138,147</sup>.

No estudo de Silva *et al.*<sup>148</sup> objetivou-se analisar a resposta glicêmica em mulheres saudáveis após a ingestão de *yacon*, tomando-se como referência o pão branco. Observou-se que o consumo da raiz de *yacon* reduziu em 70% a glicemia pós-prandial. Dessa forma, os autores do estudo sugerem que esse resultado pode ser devido à composição desse tubérculo, que é formado em sua maioria por carboidratos não digeríveis no trato intestinal. Assim, os autores ainda sugerem que, em vista da capacidade glicêmica do *yacon*, indivíduos portadores de diabetes podem ser grandes beneficiários do consumo deste alimento.

Genta *et al.*<sup>149</sup> conduziram um estudo no qual analisaram o efeito de um xarope de raiz de *yacon* em mulheres obesas e levemente dislipidêmicas, sobre parâmetros antropométricos e bioquímicos. Verificou-se que após o período da intervenção (120 dias), as mulheres apresentaram uma redução significativa no peso corporal e na circunferência abdominal. Ainda, uma redução dos valores de insulina de jejum e do índice Modelo de Avaliação da Homeostase – resistência à insulina (HOMA-IR, *Homeostatic Model Assessment – insulin resistance*).

### Farinha de maracujá

A farinha da casca de maracujá (*Passiflora edulis f. flavicarpa* Deg.) amarela é composta de quantidades significativas de pectina, um tipo de fibra solúvel que possui capacidade de formar géis que retardam o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal. Sabe-se que dietas ricas em fibras auxiliam no controle glicêmico através do aumento da sensibilidade insulínica e, assim, atenuam a resistência desta<sup>150</sup>.

Janebro *et al.*<sup>150</sup> avaliaram o efeito da farinha da casca de maracujá amarela em 43 pacientes portadores de DM2 através do consumo diário de 30 g deste produto, por 60 dias. Foi observada uma redução significativa da glicemia de jejum e dos valores médios de hemoglobina glicada, além de reduções dos níveis de triacilgliceróis e aumento da fração de colesterol de HDL.

Corroborando esse achado, Medeiros *et al.*<sup>151</sup> realizaram um estudo para avaliar a atividade hipoglicemiante e os hipolipemiantes da farinha da casca de maracujá. Para tanto, os 36 participantes da pesquisa (portadores de disfunção hepática ou renal, ou de intolerância a carboidratos ou de diabetes melito) consumiram 10 g, 3 vezes/dia, durante 8 semanas. Ao final do estudo, observou-se redução da glicemia e do colesterol total, do colesterol de LDL e dos triacilgliceróis. Também se verificou redução do peso corporal dos participantes, porém, os autores não atribuíram este efeito ao consumo da farinha.

### Cacau

O cacau contém uma gama de antioxidantes fenólicos, como catequinas, epicatequinas e procianidinas. Sugere-se que o efeito antioxidante desse alimento possa agir diretamente na resistência insulínica, atuando assim no controle glicêmico<sup>152,153</sup>.

Shrime *et al.*<sup>152</sup> conduziram uma metanálise muito interessante, para analisar o efeito do consumo de cacau rico em flavonoides sobre os principais fatores de risco cardiovasculares. Foram selecionados 24 estudos, totalizando 1.106 participantes. O consumo de cacau esteve associado à diminuição da resistência insulínica, bem como à melhora no perfil lipídico e dos níveis de pressão arterial.

### Linhaça

A linhaça, além de conter uma grande quantidade de fibras, é rica em ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA,  $\alpha$ -

*linolenic acid*) e lignanas<sup>154</sup>. Na semente, são encontrados os precursores das lignanas: secoisolariciresinol e matairesinol. No intestino, essas duas substâncias são metabolizadas em enterodiol e enterolactona. Evidencia-se que esses metabólitos são capazes de exercer diversos efeitos no organismo, como por exemplo, proteger contra eventos cardiovasculares por meio da redução dos valores de pressão e das concentrações sanguíneas de lipídios e glicose<sup>155</sup>.

Sugere-se que as lignanas, o óleo de linhaça ou a suplementação de linhaça possam diminuir significativamente as concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6, proteína C reativa, glicose e hemoglobina glicosilada em humanos e, ainda, aumentar a sensibilidade à insulina. No estudo de Rhee e Brunt<sup>156</sup>, buscou-se determinar a atividade antioxidante da linhaça e seu papel sobre a inflamação e a resistência insulínica em nove indivíduos obesos portadores de intolerância à glicose, por meio do consumo de 40 g de semente de linhaça ou 40 g de farelo de trigo, com um período de *washout* de 4 semanas. Verificou-se que a suplementação de linhaça foi capaz de diminuir o índice HOMA-IR, melhorando a resistência à insulina.

Hutchins *et al.*<sup>157</sup> avaliaram se o consumo de quantidades moderadas de linhaça diariamente seria capaz de promover o controle glicêmico, melhorar os níveis insulínicos e os marcadores de inflamação em homens e mulheres pós-menopáusicas portadores de pré-diabetes com sobrepeso ou obesidade. Para tanto, os 25 participantes consumiram duas ou quatro colheres de sopa de linhaça moída por dia, durante um período de 12 semanas. Verificou-se que o consumo de duas colheres de sopa promoveu reduções significantes de insulina, em comparação com o consumo de quatro colheres. Contudo, em relação aos valores de proteína C reativa, o consumo de quatro colheres de linhaça foi capaz de diminuir significativamente os valores, quando comparado com o consumo de duas colheres. Assim, observa-se que o consumo moderado de linhaça (duas colheres de sopa) parece exercer benefícios para a sensibilidade à insulina e o consumo mais elevado (quatro colheres de sopa) parece desempenhar efeitos bioquímicos anti-inflamatórios mais significantes.

Todavia, vale ressaltar aspectos referentes à segurança da ingestão da linhaça. Sabe-se que, devido à presença de compostos cianogênicos e cádmio, a linhaça possui uma potencial capacidade de toxicidade. Ainda, é contraindicada à gestação, em consequência da sua ação abortiva e emenagoga<sup>147</sup>.

## Uvas e vinhos

As uvas e os vinhos são alimentos bem conhecidos e utilizados há muitos anos para prevenção de eventos cardiovasculares e manutenção da saúde. São ricos em fitoquímicos fenólicos que exercem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como quercetina, antocianinas, procianidinas, resveratrol, entre outros<sup>158</sup>. Chuang *et al.*<sup>158</sup> examinaram os efeitos do extrato em pó da uva sobre os marcadores inflamatórios e a resistência à insulina em culturas de adipócitos humanos. Verificou-se que o extrato de uva foi capaz de atenuar a expressão de genes inflamatórios, incluindo IL-6, IL-1, IL-8, proteína quimioatrativa de monócitos 1, ciclo-oxigenase 2 e receptor do tipo *toll* 2. Ainda, o extrato de uva preveniu a expressão da proteína tirosina fosfatase 1B e a fosforilação do resíduo 307 serina do substrato 1 do receptor de insulina, que são reguladores negativos da sensibilidade insulínica. Juntos, esses dados apoiam o fato de que o extrato de uva em pó pode atenuar a inflamação mediada por TNF e a resistência à insulina em adipócitos humanos.

Montagut *et al.*<sup>159</sup> avaliaram a eficácia do extrato de semente de uva rico em procianidina na

estimulação à captação de glicose em adipócitos resistentes à insulina. Os resultados mostraram que quando a resistência é induzida pelo tratamento insulínico crônico, o extrato de semente de uva rico em procianidina é capaz de manter maior capacidade estimulatória do que a insulina. Em ratos alimentados com “dieta de cafeteria”, os mesmos autores verificaram que o extrato foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de insulina. A dose de 25 mg/kg de peso corporal/dia durante 30 dias foi capaz de melhorar o índice HOMA-IR, acompanhado da *down-regulation* do PPAR- $\gamma$ -2 e GLUT4.

Suwannaphet *et al.*<sup>160</sup> investigaram o efeito do extrato da semente de uva sobre a resistência à insulina e o estresse oxidativo em ratos alimentados com uma dieta rica em frutose. Após oito semanas, os valores de glicose plasmática de jejum, as concentrações de insulina e o índice HOMA-IR apresentaram-se significativamente reduzidos. No teste oral de tolerância à glicose, os ratos alimentados com dieta rica em frutose suplementados com extrato de semente de uva apresentaram concentrações plasmáticas de glicose e insulina significativamente menores após 15 min de carga glicídica, indicando que o extrato de semente de uva foi capaz de atenuar a intolerância à glicose.

## ■ Suplementos nutricionais e diabetes melito

### Ácido $\alpha$ -lipoico

Ácido lipoico (AL) é um composto dissulfídico produzido em pequenas quantidades pelas células, agindo como um cofator de complexos enzimáticos mitocondriais<sup>161</sup>. O AL é um antioxidante potente; varre radicais livres e regenera a vitamina C e a glutathione, que por sua vez regeneram a vitamina E<sup>162</sup>. O estresse oxidativo, resultante da produção excessiva de ERO e da sua ineficiente remoção, apresenta papel-chave na patogênese do diabetes e suas complicações<sup>7</sup>.

Estudo demonstrou que o AL inibiu a expressão celular de moléculas de adesão em células endoteliais e atenuou a resposta inflamatória, inibindo a ação do NF $\kappa$ -B<sup>163</sup>. A suplementação oral de ácido lipoico aumentou a sensibilidade periférica à insulina em indivíduos com DM2<sup>164</sup>. A diminuição da resistência à insulina pode tanto melhorar o controle glicêmico quanto diminuir os riscos de doença cardiovascular.

A combinação de atividade física e suplementação de ácido  $\alpha$ -lipoico demonstrou efeito interativo único, resultando em melhora ainda maior da ação da insulina no músculo esquelético do que qualquer destas intervenções individualmente<sup>165</sup>. Estudo duplo-cego placebo-controlado demonstrou que a administração de 300 mg/dia a pacientes com síndrome metabólica melhorou a função endotelial e reduziu os marcadores inflamatórios e oxidativo<sup>166</sup>.

Ansar *et al.*<sup>167</sup> avaliaram os efeitos da suplementação de 300 mg/dia de ácido  $\alpha$ -lipoico em 57 pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 sobre glicemia de jejum, resistência à insulina e atividade da enzima glutathione peroxidase. Após o período de intervenção (dois meses), observou-se diminuição significativa dos valores de glicemia de jejum, resistência à insulina (avaliada pelo índice HOMA-IR) e dos níveis de glutathione peroxidase.

Cummings *et al.*<sup>168</sup> investigaram o efeito do consumo de frutose (20% do consumo energético) sobre o desenvolvimento de DM2 e a ação do ácido lipoico (80 mg/kg de peso corporal/dia), em ratos. O consumo de frutose acelerou o desenvolvimento de diabetes, sendo que este efeito foi suprimido com a suplementação de ácido lipoico. Também, a ingestão de frutose diminuiu a taxa glutathione/glutathione oxidada, ao passo que a administração de ácido lipoico atenuou a redução da



capacidade oxidante secundária ao consumo de frutose. Os animais suplementados com ácido lipoico tiveram melhor controle glicêmico, devido a aumento da secreção de insulina. Os autores concluíram que o ácido lipoico atenua os efeitos da frutose na predisposição ao diabetes, pela melhora da homeostase da glicose e melhor preservação da função das células  $\beta$  pancreáticas.

As principais fontes alimentares do ácido lipoico são carne vermelha, espinafre, brócolis, cenoura, batata e batata-doce.

### Coenzima $Q_{10}$

A coenzima  $Q_{10}$  ( $CoQ_{10}$ ) é um antioxidante lipossolúvel que participa da produção de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) na mitocôndria<sup>169</sup>. Os indivíduos portadores de DM apresentam baixos níveis plasmáticos de  $CoQ_{10}$ , independentemente da presença ou não de complicações diabéticas<sup>170</sup>. No estudo de Lim *et al.*<sup>171</sup> verificou-se que a dose diária de 200 mg de  $CoQ_{10}$  em indivíduos portadores de DM2 é capaz de aumentar a concentração plasmática da coenzima em três vezes.

Sena *et al.*<sup>172</sup> avaliaram o efeito da suplementação de  $CoQ_{10}$  em conjunto com a administração de  $\alpha$ -tocoferol, em ratos com DM2. A suplementação desses dois antioxidantes foi capaz de diminuir a hemoglobina glicada e a peroxidação lipídica pancreática.

Doses de 50 a 100 mg de  $CoQ_{10}$ , como parte de uma terapia antioxidante, são recomendadas para tratamento do diabetes<sup>173</sup>.

### Cromo

O cromo é um elemento químico imprescindível para o metabolismo normal de carboidratos e gorduras, por meio do aumento da atividade do receptor de insulina, promovendo maior sensibilidade à insulina<sup>174</sup>.

Há evidências de que a suplementação de cromo pode aliviar os sintomas associados ao diabetes, como hiperglicemia e disfunção lipídica. O cromo trivalente mobiliza os transportadores de glicose GLUT4 para a membrana plasmática nos adipócitos e aumenta a captação de glicose estimulada pela insulina<sup>175</sup>.

Um estudo controlado demonstrou que o ganho de peso em indivíduos com DM2 em uso de sulfoniureia pode ser atenuado pela suplementação com cromo, além de apresentar melhora significativa da sensibilidade à insulina<sup>176</sup>.

Doses de cromo  $> 1.000 \mu\text{g}/\text{dia}$ , na forma de picolinato de cromo, mostram-se mais efetivas para o DM2 do que  $200 \mu\text{g}/\text{dia}$ , dose em geral utilizada para controle do diabetes relacionado com o cromo alimentar<sup>177</sup>.

A excreção urinária de cromo é aumentada pelo exercício aeróbico, portanto, atletas podem ser passíveis de depleção<sup>178</sup>. Contudo, não se sabe se atletas com DM têm maior benefício com maior ingestão de cromo. Até hoje não há, na literatura, estudos suficientes direcionados para essa população.

Sharma *et al.*<sup>174</sup> avaliaram o efeito do consumo de 9 g de fermento de cerveja ( $42 \mu\text{g}$  de cromo) diariamente sobre os valores de glicemia, hemoglobina glicada e perfil lipídico em 40 pacientes diagnosticados recentemente com DM2. Ao final do estudo, verificou-se redução significativa dos níveis de glicose e de hemoglobina glicada nos participantes suplementados com cromo. Também houve uma grande redução dos níveis de colesterol total, triacilgliceróis e LDL.

Podem-se citar como fontes de cromo os grãos integrais, queijos, feijões secos, nozes e castanhas, cogumelos, carne bovina, germe de trigo e brócolis<sup>92</sup>.

## Magnésio

A hipomagnesemia está associada à diminuição da secreção de insulina em pacientes não diabéticos<sup>179</sup>. Sabe-se que de 13,5 a 47,4% dos pacientes portadores de DM2 apresentam hipomagnesemia<sup>180</sup>.

Uma metanálise que incluiu mais de 280 mil participantes concluiu que a ingestão de magnésio (Mg) está inversamente associada à incidência de DM2<sup>181</sup>. A hipomagnesemia tem sido associada a pobre controle glicêmico, doenças cardiovasculares, hipertensão, retinopatia diabética, nefropatia, neuropatia e ulcerações nos pés<sup>179</sup>.

Mooren *et al.*<sup>182</sup> estudaram o efeito da suplementação oral de magnésio sobre a sensibilidade à insulina em indivíduos não diabéticos, resistentes à insulina, com sobrepeso e níveis plasmáticos de magnésio normais. A suplementação promoveu melhora na sensibilidade à insulina, com menores níveis de glicemia de jejum.

Alimentos fontes de magnésio são grãos integrais, amêndoas, avelãs, nozes, pistache e vegetais verde-escuros<sup>147</sup>.

## Vanádio

O vanádio mimetiza a ação da insulina no fígado, no músculo esquelético e no tecido adiposo por inibir a fosfotirosina fosfatase<sup>183</sup>. Também ativa uma série de elementos na cascata de sinalização da insulina como IRS-1, PI3K e PKB. Alguns estudos demonstram preocupação quanto ao potencial de toxicidade das formas inorgânicas de vanádio em altas doses e a longo prazo. Os compostos orgânicos apresentam menor toxicidade<sup>184</sup>.

## Biotina

A biotina regula a expressão gênica de forma a favorecer fatores hipoglicemiantes (insulina, receptor de insulina, glucocinase hepática e pancreática)<sup>185</sup>. Também contribui com menor produção de glicose hepática por diminuir a expressão da fosfoenolpiruvato carboxicinas<sup>185</sup>, enzima que participa da gliconeogênese, e por aumentar a atividade da glicocinase hepática<sup>186</sup>, enzima que participa da síntese de glicogênio. A deficiência de biotina tem sido associada à intolerância à glicose, e o estado diabético parece ser melhorado com doses de biotina<sup>185</sup>. Dose de 2 mg/dia de biotina associada a 600 µg de cromo administrada a indivíduos com DM2 reduziu significativamente a hemoglobina glicosilada e a glicemia de jejum, sem apresentar efeitos adversos<sup>187</sup>. Nozes, amêndoas, alfafa e frutas são ótimas fontes de biotina.

## Zinco

O papel do zinco na melhora da resistência à insulina envolve a transcrição gênica do seu receptor, o aumento da atividade do receptor tirosina cinase, a melhora do estímulo pós-receptor, o aumento da expressão da leptina, a melhora da capacidade antioxidante (por ser cofator da superóxido dismutase)<sup>188</sup>. O diabetes é frequentemente acompanhado de deficiência de zinco, por prejudicar a homeostase deste mineral<sup>189</sup>. A suplementação com 30 mg de zinco reduziu a resistência à insulina em mulheres obesas, demonstrado por redução do índice HOMA-IR<sup>190</sup>.

Oh e Yoom<sup>191</sup> delinearam um estudo que investigou se a suplementação de zinco a curto prazo contribui para mudanças benéficas do controle glicêmico em pacientes portadores de DM2. Para tanto, 44 indivíduos diabéticos e 34 indivíduos normais foram suplementados com 50 mg de zinco na forma de gliconato de zinco, durante 4 semanas. Observou-se que os indivíduos diabéticos com valores de hemoglobina glicada  $\geq 7,5\%$  apresentaram reduções significantes nos níveis de



glicemia de jejum e de hemoglobina glicada. Também se observou que, em comparação com os indivíduos que foram diagnosticados recentemente, os participantes portadores de DM há longo período apresentaram um aumento dos níveis séricos de insulina. Ainda, a incidência de deficiência marginal de zinco foi duas vezes maior em comparação com os indivíduos não diabéticos. Esses indivíduos deficientes também apresentaram um aumento dos níveis de insulina após a suplementação. Os autores sugeriam que a suplementação a curto prazo de zinco seja benéfica para pacientes diabéticos com altos níveis de hemoglobina glicada e baixos níveis de zinco, por promover melhor controle glicêmico.

Dentre as fontes alimentares desse mineral podem-se citar os cereais integrais, a castanha do Brasil, nozes, amêndoas, mariscos e ostras<sup>192</sup>.

### Ácidos graxos ômega-3

A composição de ácidos graxos da membrana celular pode afetar uma série de funções celulares, como a translocação e a afinidade de ligação dos receptores de glicose e insulina<sup>190</sup>. Uma dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 parece inibir a lipogênese e estimular a oxidação hepática de ácidos graxos, efeitos estes que podem melhorar a sensibilidade hepática à insulina<sup>193</sup>.

O aumento do consumo de ácidos graxos ômega-3 diminui o risco cardiovascular e pode diminuir o risco de conversão de intolerância à glicose para diabetes. Há evidência de que o consumo de quantidades moderadas de ômega-3 (3,6 g/dia) atenua o estresse oxidativo, que se encontra aumentado em DM<sup>194</sup>.

Rasic-Milutinovic *et al.*<sup>195</sup> conduziram um estudo que avaliou os efeitos da suplementação de ômega-3 (2,4 g/dia de ácido eicosapentaenoico + ácido docosaexaenoico) na sensibilidade à insulina e marcadores inflamatórios. Verificou-se redução significativa dos ácidos graxos saturados, do índice HOMA-IR e dos marcadores de inflamação TNF- $\alpha$ , IL-6, proteína C reativa ultrasensível e ferritina.

Contudo, no estudo delineado por Pedersen *et al.*<sup>196</sup>, evidenciou-se que doses de 4 g/dia de óleo de peixe podem levar ao aumento da oxidação lipídica em indivíduos diabéticos.

São fontes alimentares de ômega-3 peixes como salmão e bacalhau, óleo de peixe, nozes e amêndoas<sup>197</sup>.

### Vitamina E

Associam-se baixos níveis de vitamina E a aumento da incidência de DM<sup>198</sup>. De fato, a doença está associada à diminuição da capacidade antioxidante, independentemente do tipo de DM e da presença ou não de complicações<sup>199</sup>. No estudo de Wu *et al.*<sup>200</sup> verificou-se que a suplementação de  $\alpha$  e  $\gamma$ -tocoferol em doses de 500 mg/dia exerceu melhoras nos marcadores de estresse oxidativo. Ainda, estudos com doses de 1.200 UI demonstraram efeito pró-oxidativo<sup>201</sup>. A combinação de ambas as formas de vitamina E apresenta resultados superiores nos marcadores de estresse oxidativo e inflamação<sup>202</sup>.

São fontes de vitamina E: amendoim, nozes, semente de girassol, vegetais verdes folhosos e peixes.

### Inositol

O inositol apresenta atividade hipoglicemiante e parece mimetizar o efeito da insulina<sup>203</sup>. A excreção urinária de inositol é maior em indivíduos com DM não dependentes de insulina e muito elevada nos dependentes<sup>204</sup>. O inositol pode ainda contribuir para o controle da glicemia pós-

prandial em indivíduos com DM2<sup>205</sup>.

Um estudo que avaliou a ingestão de 20 mg/kg de peso corporal por indivíduos com DM com pobre controle glicêmico observou diminuição da glicemia de jejum e pós-prandial e de hemoglobina glicosilada após 12 semanas de suplementação<sup>203</sup>.

O inositol pode ser encontrado em cereais integrais, nozes, feijões e frutas, especialmente melão e laranja.

## **Taurina**

Taurina é um aminoácido sulfurado semiessencial derivado do metabolismo de cisteína e metionina e que apresenta atividade hipoglicemiante<sup>206</sup>. A suplementação de taurina pode contribuir com a redução das complicações do diabetes, como retinopatia, neuropatia, nefropatia, cardiopatia, agregação plaquetária, disfunção endotelial e aterosclerose<sup>207</sup>. Tem-se demonstrado que o metabolismo da taurina está alterado no diabetes e na resistência à insulina<sup>208</sup>. As doses sugeridas por estudos são de 500 mg a 1,5 g<sup>91,209</sup>.

Alimentos de origem animal são ótimas fontes de taurina. Destacam-se as carnes e os ovos.

## **► Considerações finais**

Conforme descrito neste capítulo, a prática de atividade física exerce um papel valioso na prevenção e no tratamento do diabetes. Esse hábito é seguro e pode ser exercido por pacientes diabéticos sem complicações importantes, após avaliação médica. O conhecimento das estratégias nutricionais significativas para o indivíduo portador de DM na prática de atividade física (como o consumo de alimentos funcionais e o uso de suplementos nutricionais) é imprescindível para que o exercício seja prazeroso e sem complicações, possibilitando ao esportista/atleta diabético não só a sua inclusão, como também a diferenciação no mundo esportivo.

## **► Referências bibliográficas**

1. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006. Disponível em <http://www.who.int/diabetes/en/>. Acesso em 18/10/11.
2. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(1):55-60.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Diagraphic; 2003.
6. Wright D, Sutherland L. Antioxidant supplementation in the treatment of skeletal muscle insulin resistance: potential mechanisms and clinical relevance. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:21-31.
7. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Oxidative stress and stress-activated signalling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(5):599-622.
8. Diabetes. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/diabetes/exames/valoresdeglicemia.php>. Acesso em 11/11/2011.

9. Kelly GS. Insulin resistance: lifestyle and nutritional interventions. *Altern Med Rev*. 2000;5:109-32.
10. Paschoal V, Naves A, Fonseca ABBL. *Nutrição clínica funcional: dos princípios à prática clínica*. São Paulo: VP Editora; 2008 (328 p.).
11. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806.
12. White MF. The insulin signaling system and the IRS proteins. *Diabetologia*. 1997;40:S2-S17.
13. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:165-9.
14. Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol*. 2002;12(2):65-71.
15. Li C, Baquiran G, Gu F et al. Insulin receptor kinase-associated phosphotyrosine phosphatases in hepatic endosomes: assessing the role of phosphotyrosine phosphatase-1B. *Endocrinology*. 2006;147(2):912-8.
16. Bertacca A, Ciccarone A, Cecchetti P et al. High insulin levels impair intracellular receptor trafficking in human cultured myoblasts. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):316-23.
17. Wellen EK, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-9.
18. Knip M, Veijola R, Virtanen SM et al. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(2):S25-S36.
19. Wareham NJ, Franks PW, Harding AH. Establishing the role of gene-environment interactions in the etiology of type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(3):553-66.
20. Sjöholm A, Nystrom T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(1):4-10.
21. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-801.
22. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;54:1615-25.
23. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006;160:1-40.
24. Valko M, Leibfritz D, Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-84.
25. Chung SSM, Ho ECM, Lam KSL et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:S233-S236.
26. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes & Dev*. 2008;21:1443-55.
27. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-81.
28. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2008;9:367-77.
29. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
30. Rajala MW, Schrer PE. Minireview: the adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144(9):3765-73.
31. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes*. 2003;27:S53-5.
32. Silva JLT, Barbosa DS, Oliveira JA et al. Distribuição centrípeta da gordura corporal, sobrepeso e aptidão cardiorrespiratória: associação com sensibilidade insulínica e alterações metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(6):1034-40.
33. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(3):343-68.
34. Vertemati M, Goffredi M, Moscheni C et al. Human visceral fat in different anthropometric patterns and in

- diabetes: a morphometric study. *Anal Quant Cytol Histol*. 2008;30(1):39-46.
35. Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses*. 2006;67:879-91.
36. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:487-96.
37. Fonseca VA. Identification and treatment of prediabetes to prevent progression to type 2 diabetes. *Clin Cornerstone*. 2007;8(2):10-8.
38. Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):304-12.
39. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. Are oxidative stress – activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52(1):1-8.
40. Tang C, Han P, Oprescu AI et al. Evidence for a role of superoxide generation in glucose-induced beta-cell dysfunction *in vivo*. *Diabetes*. 2007;56(11):2722-31.
41. Massen JA, Romijn JA, Heine RJ. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling in adipocytes as a key protective factor against insulin resistance and beta-cell dysfunction: a new concept in the pathogenesis of obesity-associated type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007;50:2036-41.
42. Jessen N, Goodyear LJ. Role of exercise in reducing the risk of diabetes and obesity: contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2005;99:330-7.
43. Ryder JW, Chibalin AV, Zierath JR et al. Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 2001;171(3):249-57.
44. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV et al. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:1-6.
45. Richter FA, Nielsen JN, Jorgensen SB et al. Exercise signaling to glucose transport in skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*. 2004;63(2):211-6.
46. Zierath JR. Exercise effects of muscle insulin signaling and action invited review: exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2002;93:773-81.
47. Henriksen EJ. Exercise effects of muscle insulin signaling and action invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol*. 2002;93:788-96.
48. Albright A, Franz M, Hornsby G. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1345-60.
49. Després JP, Couillard C, Bergeron J et al. Regional body fat distribution, the insulin resistance-dyslipidemic syndrome, and the risk of type 2 diabetes and coronary heart disease. In: Ruderman N et al. *Handbook of exercise in diabetes*. 2. ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Cap. 11, p. 197-234.
50. De Feo P, Di Loreto C, Ranchelli A et al. Exercise and diabetes. *Acta Biomed*. 2006;77(1):S14-S17.
51. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
52. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1563-9.
53. Gill JMR, Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clinical Science*. 2006;110:409-25.
54. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Neurol Clin*. 2006;24(3):585-99.
55. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Role of nuclear factor kappa B and mitogen activated protein kinase signaling in exercise-induced antioxidant enzyme adaptation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(5):930-5.
56. Ruderman NB, Keller C, Richard A et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase: potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes*.

57. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3191-6.
58. White LJ, Ferguson MA, McCoy SC et al. Intramyocellular lipid changes in men and women during aerobic exercise: a h-magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5638-43.
59. Toni S, Reali MF, Barni F et al. Managing insulin therapy during exercise in type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed Atenei Parmensis.* 2006;77:34-40.
60. Hamdy O, Goodyear LJ, Horton ES. Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(4):883-907.
61. American College of Sports Medicine and American Diabetes Association joint position statement: Diabetes mellitus and exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(12):1-6.
62. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. *Diabetes Care.* 1990;13:785-9.
63. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH et al. physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;20(6):1433-8.
64. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* Jun., 2006;29:1433-8.
65. Devlin TM, Michelacci YM. Manual de bioquímica com correlações clínicas. São Paulo: Editora Blücher; 2007.
66. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Oct., 2004;20:2518-39.
67. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:S58-S62.
68. Lavoie C, Ducros F, Bourque J et al. Glucose metabolism during exercise in man: the role of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glucose production and gluconeogenesis. *Can J Physiol Pharmacol.* 1997;75(1):26-35.
69. Steppel JH, Horton ES. Exercise in the management of type 1 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:355-60.
70. Glinborg D, Hojlund K, Andersen NR et al. Impaired insulin activation and dephosphorylation of glycogen synthase in skeletal muscle of women with in polycystic ovary syndrome is reversed by pioglitazone treatment. *J Clin Endocrin Metab.* 2008;93(9):3618-26.
71. Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:662-77.
72. Holten MK et al. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:294-305.
73. Soukup JT, Maynard TS, Kovalski JE. Resistance training guidelines for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* 1994;20:129-37.
74. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care.* 1994;17:924-37.
75. De Angelis K et al. Efeitos fisiológicos do treinamento físico em pacientes portadores de diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(6).
76. MacDonald MJ. Post exercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care.* 1987;10:584-8.
77. Lisle DK, Trojian TH. Managing the athlete with type 1 diabetes. *Curr Sports Med Rep.* 2006;5:93-8.
78. Horton ES. Role and management of exercise in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1988;11:201-11.
79. Eriksson JG. Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Med.* 1999;27:381-91.
80. Hamdy O, Goodyear LJ, Horton ES. Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Clin North Am.*

81. DiPenta JM, Green-Johnson JM, Murphy RJL. Type 2 diabetes mellitus, resistance training, and innate immunity: is there a common link? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:1025-35.
82. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001;286:1218-27.
83. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E et al. Meta-analysis of the effects of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46:1071-81.
84. Pescatello LS, Blanchard BE, Van Heest JL et al. The metabolic syndrome and the immediate antihypertensive effects of aerobic exercise: a randomized control design. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008;8:12.
85. Pitsavos C et al. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*. 2006;3(3):118-26.
86. Varady KA, Jones PJ. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J Nut*. 2005;135(8):1829-35.
87. Maggio CA Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity: Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1744-66.
88. Curioni CC, Lourenço PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Evid Based Nurs*. 2007;9(2):46-7.
89. Hornsby WG, Chetlin RD et al. Resistance training. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH et al. *Handbook of exercise in diabetes*. 2. ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Cap. 16, p. 311-9.
90. Sigal RJ, Kenny GP et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):357-69.
91. Franconi F, Bennardini F, Mattana A et al. Plasma and platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of taurine supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1115-9.
92. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31(1):S61-S78.
93. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25:148-98.
94. Franz MJ. Nutrition, physical activity, and diabetes. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH et al. *Handbook of exercise in diabetes*. 2. ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Cap. 17, p. 321-37.
95. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual oficial de contagem de carboidratos para profissionais da saúde. Rio de Janeiro: SBD; 2009.
96. Fahey PJ, Stallkamp ET, Kwatra S. The athlete with type 1 diabetes: managing insulin, diet and exercise. *Am Fam Physician*. 1996;53:1611-7.
97. Grimm JJ, Ybarra J, Berné C et al. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2004;30:465-70.
98. Zinker BA. Nutrition and exercise in individuals with diabetes. *Clin Sports Med*. 1999;18:585-606.
99. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 1994;17:490-518.
100. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual oficial de contagem de carboidratos. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003.
101. Franz MJ. Nutrition: can it give athletes with diabetes a boost? *Diabetes Educ*. 1991;17:163-4, 166, 168.
102. Sherman WM, Jacobs KA, Ferrara C. Nutritional strategies to optimize athletic performance. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH et al. *Handbook of exercise in diabetes*. 2. ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. Cap. 18, p. 339-54.
103. Vy JL. Role of carbohydrate in physical activity. *Clin Sports Med*. 1999;18:469-84.



- Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:274S-280S.
105. Barclay A, Petocz P, McMillan-Price J et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:627-37.
106. Bessesen DH. The role of carbohydrates in insulin resistance. *J Nutr.* 2001;131(10):2782S-2786S.
107. Schwenke DC. Insulin resistance, low-fat diets, and low-carbohydrate diets: time to test new menus. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(1):55-60.
108. Powell KF, Holt SHA, Miller JCB. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:5-56.
109. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia.* 2006;49:912-20.
110. Liese AD, Schulz M, Fang F et al. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2005;28:2832-8.
111. Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: Health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:993-1000.
112. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D et al. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;342:1392-8.
113. Brown L, Rosner B, Willett WW et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:30-42.
114. Chen WJ, Anderson JW, Jennings D. Proprionate may mediate the hypocholesterolemic effects of certain soluble plant fibers in cholesterol-fed rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1984;175:215-8.
115. Kendall CW, Emam A, Augustin LS et al. Resistant starches and health. *J AOAC Int.* 2004;87(3):769-64.
116. Higgins JA. Resistant starch: metabolic effects and potential health benefits. *J AOAC Int.* 2004;87(3):761-8.
117. Roberfroid M. Dietary fiber, inulin, and oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1993;33:103-48.
118. Yamada Y, Hosoya S, Nishimura S et al. Effect of bread containing resistant starch on postprandial blood glucose levels in humans. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005;69:559-66.
119. Sant’Anna V. Receita funcional: muffins com biomassa de banana verde e ameixa preta seca. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional.* 2011;12(50).
120. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. *J Ethnopharmacol.* 2005;102:202-7.
121. Tappy L, Gügölz E, Würsch P. Effects of breakfast cereals containing various amounts of beta-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1996;19:831-4.
122. Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U et al. Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:622-8.
123. Roberfroid MB, Delzenne NM. Dietary fructans. *Annu Rev Nutr.* 1998;18:117-43.
124. Cani PD, Daubioul CA, Reusens B et al. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1(7-36) amide on glycaemia-lowering effect of oligofructose in streptozotocin-treated rats. *J Endocrinol.* 2005;185:457-65.
125. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N et al. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide 1. *Obes Res.* 2005;13:1000-7.
126. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes.* 2006;55:1484-90.
127. Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J Nutr.* 2001;131:1202-6.

128. Kawano-Takahashi Y, Ohminami H, Okuda H et al. Effect of soya saponins on gold thioglucose (GTG)-induced obesity in mice. *Int J Obes*. 1986;10:293-302.
129. Vedavanam K, Sriyayanta S, O'Reilly J et al. Antioxidant action and potential antidiabetic properties of an isoflavonoid-containing soyabean phytochemical extract (SPE). *Phytother Res*. 1999;13:601-8.
130. Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profiles in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr*. 2004;134:1874-80.
131. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L et al. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med*. 2004;255:89-95.
132. van Dan RM, Willett WC, Manson JE et al. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U. S. women. *Diabetes Care*. 2006;29:398-403.
133. McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention – an update. *Med Hypotheses*. 2005;64:151-8.
134. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ et al. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2002;25:364-9.
135. Moisey LL, Kacler S, Bickerton AC et al. Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1254-61.
136. Mackenzie T, Comi R, Sluss P et al. Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Metabolism*. 2007;56(12):1694-8.
137. Renouf M, Redeuil K, Longet K et al. Plasma pharmacokinetics of catechin metabolite 4'-O-Me-EGC in healthy humans. *Eur J Clin Nutr*. 2011;50(7):575-80.
138. Naves A. *Nutrição clínica funcional: obesidade*. São Paulo: VP Editora; 2009 (84 p.).
139. Nishiumi S, Bessyo H, Kubo M et al. Green and black tea suppress hyperglycemia and insulin resistance by retaining the expression of glucose transporter 4 in muscle of high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *J Agric Food Chem*. 2010;58(24):12916-23.
140. Ankolekar C, Terry T, Johnson K et al. Anti-hyperglycemia properties of tea (*Camellia sinensis*) bioactives using *in vitro* assay models and influence of extraction time. *J Med Food*. 2011;14(10):1190-7.
141. Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food*. 2011;14(9):884-9.
142. Couturier K, Qin B, Batandier C et al. Cinnamon increases liver glycogen in an animal model of insulin resistance. *Metabolism*. 2011;60(11):1590-7.
143. Akilen R, Tsiami A, Devendra D et al. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic type 2 diabetic patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabet Med*. 2010;27(10):1159-67.
144. Sheng X, Zhang Y, Gong Z et al. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res* 2008. 2008:581348.
145. Cao H, Graves DJ, Anderson RA. Cinnamon extract regulates glucose transporter and insulin-signaling gene expression in mouse adipocytes. *Phytomedicine*. 2010;17(13):1027-32.
146. Shen Y, Fukushima M, Ito Y et al. Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(12):2418-25.
147. Naves A. *Nutrição clínica funcional: modulação hormonal*. São Paulo: VP Editora; 2010 (272 p.).
148. Silva ASS, Haas P, Beber RC et al. Avaliação da resposta glicêmica em mulheres saudáveis após a ingestão de yacon (*Smallantus sonchifollius*) in natura, cultivadas no estado de Santa Catarina – Brasil. *Alim Nutr*. 2006;17(2):137-42.

149. Genta S, Cabrera W, Habib N et al. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clinical Nutrition*. 2009;28(2):182-7.
150. Janebro DI, Queiroz MS, Ramos AT et al. Efeito da farinha da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Deg.) nos níveis glicêmicos e lipídicos de pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18.
151. Medeiros JS, Diniz MFFM, Srur AUOS et al. Avaliação das atividades hipoglicemiantes e hipolipemiantes da casca do maracujá-amarelo. *RBAC*. 2009;41(2):99-101.
152. Shrima MG, Bauer SR, McDonald AC et al. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *Journal of Nutrition*. 2011;141(11):1982-88.
153. Katz DL, Doughty K, Ali A. Cocoa and chocolate in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(10):2779-811.
154. Giada ML. Food applications for flaxseed and its components: products and processing. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2010;2(3):181-6.
155. Adolphe JL, Whiting SJ, Juurlink BH et al. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *Br J Nutr*. 2010;103(7):929-38.
156. Rhee Y, Brunt A. Flaxseed supplementation improved insulin resistance in obese glucose intolerant people: a randomized crossover design. *Nutr J*. 2011;10.
157. Hutchins A, Brown BD, Domitrovich S. Flaxseed consumption lowers insulin, C-reactive protein and fructosamine in adults with pre-diabetes. *FASEB J*. 2010.
158. Chuang CC, Bumrungpert A, Kennedy A et al. Grape powder extract attenuates tumor necrosis factor  $\alpha$ -mediated inflammation and Insulin resistance in primary cultures of human adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2011;22(1):89-94.
159. Montagut G, Blade C, Blay M. Effects of a grapeseed procyanidin extract (GSPE) on insulin resistance. *J Nutr Biochem*. 2010;21(10):961-7.
160. Suwannaphet W, Meeprom A, Yibchok-Anun S et al. Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(7):1853-7.
161. Nomaguchi K, Tanaka M, Misawa E. Aloe vera phytosterols act as ligands for PPAR and improve the expression levels of PPAR target genes in the livers of mice with diet-induced obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2011;5(3):190-201.
162. Ahlawat KS, Khatkar BS. Processing, food applications and safety of Aloe vera products: a review. *J Food Sci Technol*. 2011;48(5):525-33.
163. Jones K. Dietary Aloe vera supplementation and glycemic control in diabetes. Disponível em <http://teamcrown.net/newsiteb/4/Diabetes%20and%20Aloe%20Vera.pdf>. Acesso em 27/11/2011.
164. Kumar R, Sharma B, Tomar NR et al. *In vivo* evaluation of hypoglycemic activity of Aloe spp. and identification of its mode of action on GLUT-4 gene expression *in vitro*. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011;164(8):1246-56.
165. Kim K, Kim H, Kwon J et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine*. 2009;16(9):856-63.
166. Pérez YY, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A et al. Effect of a polyphenol-rich extract from Aloe vera gel on experimentally induced insulin resistance in mice. *Am J Chin Med*. 2007;35(6):1037-46.
167. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F et al. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*. 2011;32(6):584-8.
168. Cummings BP, Stanhope KL, Graham JL et al. Dietary fructose accelerates the development of diabetes in UCD-T2DM rats: amelioration by the antioxidant, alpha-lipoic acid. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

169. Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T et al. Engagement of the insulin-sensitive pathways in the stimulation of glucose transport by alfa-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*. 2000;43:294-303.
170. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001;17:888-95.
171. Lim SC, Lekshminarayanan R, Goh SK et al. The effect of coenzyme Q10 on microcirculatory endothelial function of subjects with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2008;196:966-9.
172. Sena CM, Nunes E, Gomes A. Supplementation of coenzyme Q10 and alpha-tocopherol lowers glycated hemoglobin level and lipid peroxidation in pancreas of diabetic rats. *Nutr Res*. 2008;28(2):113-21.
173. Zhang W, Wei H, Hagen T et al. Alfa-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 2007;104(10):4077-82.
174. Sharma S, Agrawal RP, Choudhary M et al. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol*. 2011;25(3):149-53.
175. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alfa-lipoic acid. *Hormones*. 2006;5(4):251-8.
176. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alfa-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(1):3-12.
177. Sola S, Mir MQ, Cheema FA et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) Study. *Circulation*. 2005;111(3):343-8.
178. Menke T, Niklowitz P, Wiesel T et al. Antioxidant level and redox status of coenzyme Q10 in the plasma and blood cells of children with diabetes mellitus type 1. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(6):540-5.
179. El-Ghoroury EA, Raslan HM, Badawy EA et al. Malondialdehyde and coenzyme Q10 in platelets and serum in type 2 diabetes mellitus: correlation with glycemic control. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(4):248-51.
180. Bradley R, Oberg EB, Calabrese C et al. Algorithm for complementary and alternative medicine practice and research in type 2 diabetes. *J Altern Complement Med*. 2007;13(1):159-75.
181. Chen G, Liu P, Pattar GR et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol*. 2006;20(4):857-70.
182. Mooren FC, Kruger K, Volker K et al. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(3):281-4.
183. Martin J, Wang ZQ, Zhang XH et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;28(8):1826-32.
184. Hummel M, Standl E, Schnell O. Chromium in metabolic and cardiovascular disease. *Horm Metab Res*. 2007;39:743-51.
185. Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O et al. Impact of ubiquinone (coenzyme Q<sub>10</sub>) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16:312-8.
186. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):590-6.
187. Pham PC, Pham PM, Pham SV et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):366-73.
188. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med*.

189. Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Q J Med*. 2008;101:351-8.
190. Srivastava AK, Mehdi MZ. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabet Med*. 2005;22(1):2-13.
191. Oh HM, Yoon JS. Glycemic control of type 2 diabetic patients after short-term zinc supplementation. *Nutr Res Pract*. 2008;2(4):283-8.
192. Suliburska J, Krejpcio Z. Evaluation of the content and bioaccessibility of iron, zinc, calcium and magnesium from groats, rice, leguminous grains and nuts. *Journal of Food Science and Technology*. 2011.
193. Fernandez-Mejia C. Pharmacological effects of biotin. *J Nutr Biochem*. 2005;16(7):424-7.
194. McCarty MF. Toward practical prevention of type 2 diabetes. *Med Hypotheses*. 2000;54(5):786-93.
195. Rasic-Milutinovic Z, Perunicic G, Pjlesa S et al. Effects of N-3 PUFAs supplementation on insulin resistance and inflammatory biomarkers in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2007;29(3):321-9.
196. Pedersen H, Petersen M, Major-Pedersen A et al. Influence of fish oil supplementation on *in vivo* and *in vitro* oxidation resistance of low-density lipoprotein in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(5):713-20.
197. Albarracin CA, Fuqua BC, Evans JL et al. Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes. **Error! Hyperlink reference not valid.** 2008;24(1):41-51.
198. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA et al. Participação do zinco na resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(2):234-9.
199. Song Y, Wang J, Li XK et al. Zinc and the diabetic heart. *Biometals*. 2005;18:325-32.
200. Wu JHY, Ward NC, Indrawan PA et al. Effects of alpha-tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Clin Chem*. 2007;53(3):211-9.
201. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res*. 2006;112(2):109-18.
202. Risérus U. Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(2):100-5.
203. Nettleton JA, Katz R. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(3):428-40.
204. Gopinath B, Buyken AE, Flood VM et al. Consumption of polyunsaturated fatty acids, fish, and nuts and risk of inflammatory disease mortality. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1073-9.
205. Fardoun RZ. The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens*. 2007;29(3):135-48.
206. Merzouk S, Hichami A, Sari A et al. Impaired oxidant/antioxidant status and LDL-fatty acid composition are associated with increased susceptibility to peroxidation of LDL in diabetic patients. *Gen Physiol Biophys*. 2004;23:387-99.
207. Winterbone MS, Sampson MJ, Saha S et al. Pro-oxidant effect of alpha-tocopherol in patients with type 2 diabetes after an oral glucose tolerance test – a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6(8):1-6.
208. Devaraj S, Leonard S, Traber MG et al. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2007;44(6):1203-8.
209. Kim MJ, Yoo KH, Kim JH et al. Effect of pinitol on glucose metabolism and adipocytokines in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(1):S247-51.





## Anorexia Nervosa

Renata Lemos Fetter, Rafaela de Oliveira e Melissa Amaral Penha



### ► Introdução

O aumento da incidência da anorexia nervosa (AN) tem ocorrido nas últimas décadas, acometendo predominantemente mulheres jovens<sup>1</sup> dos países ocidentais<sup>2,3</sup>, com prevalência média de relação homem:mulher de 1:10 e até de 1:20<sup>1</sup>.

Dados epidemiológicos mostram que a incidência média anual da AN na população em geral é de 8 por 100.000 indivíduos entre as mulheres e menos de 0,5 por 100.000 indivíduos entre os homens, por ano<sup>3</sup>.

Dentre os homens que apresentam transtornos alimentares (TA), parece haver associação específica entre sintomas de bulimia nervosa (BN) e AN e homossexualidade<sup>4</sup>.

Os casos mais comuns parecem ser entre as mulheres de origem caucasiana em comparação com as mulheres negras e parece haver maior risco em atletas, modelos e bailarinas<sup>3</sup>. Observa-se nessas atividades uma cobrança grave para obtenção e manutenção do corpo magro<sup>2</sup>.

Casos de mulheres que se recusavam a comer, com baixo peso e amenorreia, foram descritos no século 19. Outros sintomas como dedicação extrema à prática de atividade física eram apresentados, apesar do estado de caquexia de alguns indivíduos. Essas descrições são semelhantes às que conhecemos hoje por AN e BN, distúrbios considerados TA que são diagnosticados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – quarta edição (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition*) (Quadro

37.1)<sup>5,6</sup> e pela Classificação Internacional de Doenças – décima edição (CID-10) (Quadro 37.2)<sup>7</sup>. Os TA estão associados a enorme angústia psicológica, comprometimento social e interpessoal e redução da qualidade de vida<sup>8,9</sup>.

## ► Anorexia e o atleta ou praticante de atividade física

Desde os primeiros Jogos Olímpicos realizados em 776 a.C. na Grécia, os quais representaram o berço da relação entre nutrição e desempenho físico, atletas e treinadores buscam uma alimentação especial com o objetivo de melhorar o desempenho na prática esportiva<sup>10-12</sup>. No entanto, apesar do crescente interesse pela nutrição esportiva, ainda há indivíduos (atletas, praticantes de atividade física e treinadores) que, por conta própria, assumem a responsabilidade pelo controle dietético<sup>13</sup>, comprometendo a saúde por meio do esforço desequilibrado para alcançarem um peso corporal inadequado<sup>14</sup>.

### QUADRO 37.1

#### Critérios diagnósticos e estatísticos de transtornos mentais (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – quarta edição [DSM-IV]).

1. Recusa em manter o peso dentro ou acima do mínimo normal à idade e à altura; por exemplo, perda de peso, levando à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado, ou fracasso em ter o peso esperado durante o período de crescimento, levando a um peso corporal menor que 85% do esperado
2. Medo intenso do ganho de peso ou de tornar-se gordo, mesmo com peso inferior
3. Perturbação no modo de vivenciar peso, tamanho ou forma corporal; excessiva influência do peso ou da forma corporal na maneira de se autoavaliar; negação da gravidade do baixo peso
4. No que diz respeito às mulheres, ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos, quando é esperado ocorrer o contrário (amenorreia primária ou secundária). Considera-se que uma mulher tem amenorreia se os seus períodos menstruais ocorrem somente após o uso de hormônios; por exemplo, estrógeno administrado

#### *Tipos:*

- Restritivo: não há episódio de comer compulsivamente ou prática purgativa (vômito autoinduzido, uso de laxantes, diuréticos, enemas)
- Purgativo: existe episódio de comer compulsivamente e/ou purgação

### QUADRO 37.2

#### Critérios de diagnóstico para anorexia nervosa (Classificação Internacional de Doenças – décima edição [CID-10]).

1. Há perda de peso ou, em crianças, falta de ganho de peso e o peso corporal é mantido em pelo menos 15% abaixo do esperado
2. A perda de peso é autoinduzida pela evitação de “alimentos que engordam”

3. Há uma distorção na imagem corporal na forma de uma psicopatologia específica de um pavor de engordar
4. Um transtorno endócrino generalizado envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal manifesta-se em mulheres como amenorreia e em homens como perda de interesse e potência sexuais (uma exceção aparente é a persistência de sangramentos vaginais em mulheres anoréxicas que estão recebendo terapia de reposição hormonal, mais comumente tomada como uma pílula anticoncepcional)

Segundo Sundgot-Borgen e Torstveit<sup>15</sup>, fazer dieta é um importante risco para o desenvolvimento de TA. A prevalência de distúrbios alimentares é maior em atletas de elite e, para este grupo, a causa do início da dieta está relacionada à percepção do paradigma da aparição no esporte, percepção de melhorias no desempenho e pressões socioculturais de magreza ou um corpo “ideal”<sup>15,16</sup>. Atletas com maior risco para TA são aqueles envolvidos em esportes que enfatizam um corpo magro, uma relação potência:peso elevado e/ou esportes que empregam categorias de peso. Além de fazer dieta, fatores como personalidade, pressão para perder peso, início precoce do desporto, *overtraining*, lesões e comportamento do treinador são fatores significativos de risco<sup>15,17</sup>.

Sabe-se que a prática regular e racional de exercício físico pode trazer benefícios à saúde. Porém, com TA, o uso da prática esportiva pode ser excessivo. Indivíduos com TA que praticam exercícios excessivos sentem-se insatisfeitos com o corpo, uma vez que a imagem corporal faz parte da psicopatologia da doença, o que difere dos indivíduos com TA que não utilizam esta prática. Esses indivíduos usam outros métodos como laxantes, indução de vômitos, diuréticos e anfetaminas, apesar de haver aqueles que utilizam todos os métodos<sup>9</sup>.

Curiosamente, Yates *et al.*<sup>18</sup> observaram que alguns indivíduos, mesmo com contraindicação ao treino (fraturas, problemas familiares, estresse etc.), não conseguiram deixar a prática ou mesmo reduzir o tempo e a intensidade do exercício.

Alguns atletas apresentam rigor de dietas ou amenorreia, mas não têm a perda de peso excessiva como objetivo, devido ao comprometimento do desempenho físico. Essa característica é de atletas, mas também bailarinas e modelos devem receber um cuidado especial na avaliação clínico-psiquiátrica, pois devido à pressão que sofrem podem vir a desenvolver TA, mesmo não apresentando inicialmente o medo mórbido de engordar<sup>9</sup> (Quadro 37.3).

Uma condição prevalente entre atletas é a “anorexia atlética”, caracterizada por sintomas como vômitos autoinduzidos, uso de laxantes, diuréticos, exercícios físicos compulsivos, queixas gastrintestinais, perda de peso sem motivo aparente (doença, por exemplo), atraso na puberdade, disfunção menstrual, falsa imagem corporal, excessivo medo de ganhar peso e restrição alimentar<sup>10,19</sup>.

De acordo com Assunção *et al.*<sup>9</sup>, pacientes com prática excessiva de exercícios, quando realimentados, apresentavam redução dessa prática.

## ► Modificações clínicas no praticante de atividade física com anorexia nervosa

As complicações clínicas dos distúrbios alimentares surgem em decorrência do atraso do diagnóstico e do início do tratamento, pois muitos pacientes escondem os sintomas e/ou recusam o

tratamento e possuem resistência à melhora<sup>20,21</sup>.

QUADRO 37.3

Métodos para controle/perda de peso em transtorno alimentar<sup>9</sup>.

Método utilizado	Frequência geral* (%) N = 47	Frequência de bulimia (%) N = 32	Frequência de anorexia (%) N = 13
Indução de vômito	80,9 (n = 38)	87,5 (n = 28)	69,2 (n = 9)
Diurético	36,2 (n = 17)	43,7 (n = 14)	23 (n = 3)
Laxante	74,5 (n = 35)	81,2 (n = 26)	61,5 (n = 8)
Anfetamina	55,3 (n = 26)	59,3 (n = 19)	53,8 (n = 7)
Exercício físico	70,2 (n = 33)	75 (n = 24)	60,5 (n = 8)

\* Na frequência geral foram computados dados de pacientes com transtorno alimentar não especificado.

A morbidade e a mortalidade associadas aos TA são expressivas. A AN apresenta a maior taxa de mortalidade dentre todos os distúrbios psiquiátricos, cerca de 0,56% por ano<sup>22</sup>. As principais causas de morte são: complicações cardiovasculares, insuficiência renal e suicídio<sup>23</sup>.

As manifestações clínicas observadas nos indivíduos com TA estão listadas a seguir<sup>24</sup>:

- Metabólicas e hidreletrolíticas:
  - Hipocalemia, hiponatremia, hipernatremia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia
  - Hipoglicemia, hipercolesterolemia
  - Alcalose metabólica, acidose metabólica
- Neurológicas:
  - Alargamento dos sulcos cerebrais
    - Dilatação dos ventrículos
  - Atrofia cerebral (reversível)
- Oftalmológicas:
  - Catarata
  - Atrofia do nervo óptico
  - Degeneração da retina
  - Diminuição da acuidade visual
- Endócrinas:
  - Síndrome do eutireoidiano doente
    - *Pseudocushing*

- Amenorreia, oligomenorreia
- Diminuição da libido
- Infertilidade
- Atraso ou retardo do desenvolvimento puberal
- Osteopenia ou osteoporose
- Gastrintestinais:
  - Esofagite, hematêmese (síndrome de Mallory-Weiss)
  - Retardo do esvaziamento gástrico, redução da motilidade intestinal
  - Constipação intestinal
  - Prolapso retal
  - Dilatação gástrica
  - Alteração da função hepática
  - Hiperamilasemia
  - Hipertrofia das glândulas parótidas e submandibulares
- Renais:
  - Cálculo renal
  - Azotemia pré-renal
  - Insuficiência renal
- Bucomaxilares e fâneros:
  - Cáries dentárias
  - Queilose
  - Ressecamento cutâneo, pele fria e pálida
  - Hiper胡萝卜素emia
  - Calosidade nos dedos ou no dorso das mãos (sinal de Russel)
    - Acrocianose
- Pulmonares:
  - Taquipneia, bradipneia
  - Edema pulmonar
  - Pneumomediastino
- Hematológicas:
  - Anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

## ■ Alterações endócrinas

Pacientes com AN demonstram valores séricos elevados de cortisol<sup>25</sup>, bem como evidências indiretas de aumento da atividade do hormônio liberador de corticotrofina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). As alterações de CRH e cortisol na AN são estado-dependentes. A recuperação parcial ou total de peso dos pacientes reverte o quadro de valores elevados dos níveis de cortisol, indicando que esta anormalidade é secundária ao quadro de inanição. Levando-se em conta que o CRH, quando injetado no sistema nervoso central de modelos animais, causa anorexia, aumenta a atividade motora e inibe a atividade sexual, postula-se que, uma vez atingida uma perda significativa de peso, sintomas como perda da libido e hiperatividade vistos na AN

sejam reforçados por maior atividade de CRH no cérebro. Dessa maneira, uma possível hiperatividade de CRH pode contribuir para manter o círculo vicioso da perpetuação de baixo peso em AN já instalada<sup>26</sup>.

Alterações nos níveis plasmáticos de leptina refletem mais um distúrbio hormonal secundário ao estado de desnutrição e à perda de peso em AN. A leptina é uma proteína secretada pelos adipócitos com papel regulador em vários sistemas do organismo, como sistemas imune, respiratório, reprodutivo, ósseo e hematopoético, bem como no equilíbrio energético via ação hipotalâmica, diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto energético. As concentrações de leptina são influenciadas por adiposidade, fatores hormonais e nutricionais<sup>26,27</sup>.

A restrição, os episódios de compulsão alimentar e a ingestão alimentar presentes nos TA levam a alterações da insulinemia e parecem alterar a leptinemia, sendo a insulina um hormônio pancreático regulador hormonal da secreção de leptina pelo tecido adiposo<sup>26,27</sup>.

Baixos níveis de leptina são características-chave da anorexia nervosa<sup>28</sup>. A leptina ajuda a induzir a perda de peso, pois estimula os neurônios no hipotálamo que expressam neuropeptídeos que induzem a perda de peso, tais como pró-opiomelanocortina, e inibe os neuropeptídeos que induzem o ganho de peso, como o neuropeptídeo Y<sup>29</sup>.

Embora a leptina seja associada a um hormônio liberado no combate à obesidade, alguns estudos<sup>29,30</sup> sugerem que é parte de um grande sistema de sinalização que controla a adaptação à inanição. Esses estudos demonstram que o corpo sinaliza seus estoques de gordura corporal por meio da leptina e inibe a ovulação quando a reserva de gordura é baixa<sup>29</sup>. Além disso, tem-se verificado aumento em paralelo do hormônio luteinizante e dos níveis de leptina em pacientes com AN quando o peso é recuperado<sup>30</sup>.

Em indivíduos normais, a leptina promove um sinal de saciedade para o cérebro e seus valores séricos estão diretamente correlacionados ao peso e mais precisamente refletem a massa de gordura do indivíduo. Os valores absolutos de medidas pontuais de leptina são baixos durante a fase de perda de peso e são maiores na recuperação ponderal. No entanto, em dois estudos independentes observou-se que a leptina atingiu valores normais antes da recuperação integral do peso em pacientes com AN em tratamento. Tal dado sugere que a leptina normalizada prematuramente pode dificultar a chegada e a manutenção de peso normal, devido a um sinal errôneo de saciedade cerebral dado pela leptina, quando na verdade o peso corporal ainda não está restituído integralmente<sup>26</sup>.

As mulheres necessitam do dobro de concentração plasmática de leptina em relação aos homens, e o sexo feminino é mais suscetível aos TA<sup>31</sup>.

Um dos sintomas mais frequentes nos pacientes com AN é a amenorreia, que ocorre por baixa pulsatilidade da gonadorelina (hormônio liberador de hormônio luteinizante [LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*]), decréscimo na produção de estrogênio e consequente diminuição dos níveis de hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) e hormônio foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), resultando em um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico, levando a uma irregularidade menstrual<sup>10,24</sup>. É comum observar na fase lútea desses atletas com TA uma possível infertilidade<sup>10</sup>.

O mecanismo da pulsatilidade reduzida ainda é pouco conhecido e especula-se que esteja relacionado a concentrações anormais de neurotransmissores cerebrais, em especial a serotonina<sup>24,31</sup>, a qual atua no organismo como calmante e inicia os reflexos peristálticos e secretórios<sup>32</sup>, sendo que sua redução poderia estar relacionada à redução da ingestão de



aminoácidos essenciais, consequentemente do precursor da serotonina (triptofano), bem como com a sensibilidade do receptor serotoninérgico (5-hidroxitriptamina 2C [5-HT-2C]) envolvida na regulação feita por interleucina-1 (IL-1) e leptina<sup>24</sup>.

A desnutrição decorrente da inanição é acompanhada por alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos. Caracteristicamente, ocorre redução dos níveis de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), aumento dos níveis de T3 reverso e níveis normais ou pouco reduzidos de hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*)<sup>33</sup>. Há uma resposta exagerada do TSH em relação ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*). Para adaptar-se à desnutrição, acredita-se que haja redução na conversão de T3 em T4, apresentando-se sintomas como pele seca e amarelada (hipercarotenemia), constipação intestinal, intolerância ao frio, bradicardia e aumento do tempo de relaxamento do reflexo, achado frequente em hipotireoidismo<sup>24,33</sup>.

## ■ Alterações ósseas

Um fator que contribui para a perda óssea em mulheres é o baixo peso corporal, que leva a baixos níveis de estrogênio. Isso promove redução da absorção de cálcio pelos ossos reduzindo a sensibilidade óssea ao paratormônio (PTH). O aumento da produção de cortisol pode decorrer dessa alteração dos níveis de estrogênio provocando redução do hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*)<sup>10,34</sup>. Já em homens, a restrição alimentar provoca deficiência de testosterona, que pode ser responsável pela perda de massa óssea neste sexo<sup>35</sup>.

Em 50% das mulheres com AN, a densidade mineral óssea está há mais de dois desvios padrões abaixo do normal<sup>36</sup>.

Alterações da alimentação reduzem a formação nova de osso (*turnover*) e favorecem a redução da densidade mineral óssea. Isso ocasiona redução ou suspensão do crescimento ósseo linear quando associado à puberdade atrasada, decorrente da redução do estrogênio endógeno, ao hipercortisolismo, à diminuição da ingestão de cálcio, proteínas e vitamina D. A osteopenia ou até mesmo uma osteoporose irreversível pode ocorrer na fase precoce da puberdade, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de fraturas patológicas<sup>10,24,36</sup>.

A perda de massa óssea pode ser rápida e surgir relativamente cedo na anorexia. Alguns estudos sugerem que a duração da doença superior a 12 meses prevê uma perda significativa da densidade óssea. Assim, o diagnóstico e a intervenção precoces são importantes para minimizar a perda óssea<sup>25</sup>. Níveis elevados de cortisol livre e total no soro e a excreção urinária de 24 h de cortisol livre têm sido observados em pacientes anorexígenos. Os níveis de cortisol são inversamente relacionados aos níveis de osteocalcina e o hipercortisolismo vem sendo associado à osteoporose<sup>25,37,38</sup>.

A AN está associada à diminuição da síntese hepática de fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulina-like growth factor I*). Baixos níveis de IGF-I reduzem os níveis de osteocalcina, um marcador de formação óssea, e causam anormalidades na função dos osteoblastos. Essa deficiência está associada ao desenvolvimento de osteopenia em pacientes com AN<sup>25</sup>.

Dessa forma, fatores hormonais (concentrações reduzidas de estrógenos, estradiol e estrona; níveis reduzidos de andrógenos; níveis aumentados de cortisol), fatores nutricionais (estado nutricional; composição corporal; distúrbios nutricionais; baixa ingestão energética e de cálcio;

elevada ingestão de proteínas e fibras), fatores genéticos e outros contribuem para complicações no sistema ósseo<sup>10</sup>.

## ■ Alterações metabólicas

A hipercolesterolemia é um achado comum nos pacientes com AN. A elevação do colesterol total é frequentemente observada e, apesar do mecanismo das lipoproteínas ser extensivamente investigado, ainda não se conhecem as causas dos distúrbios. Algumas hipóteses para essas alterações têm sido citadas, como: redução dos níveis de T3 e da globulina carreadora de colesterol, redução da excreção fecal de ácidos biliares e colesterol e diminuição do catabolismo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL, *low density lipoproteins*) devido à redução da atividade do receptor de LDL no fígado<sup>39,40</sup>.

Em resposta a um episódio de compulsão alimentar, pode haver episódios de hipoglicemia, em torno de 56% dos pacientes anoréxicos (com glicemia ao redor de 70 mg/dℓ), podendo também surgir após jejuns seguidos de vômitos, sendo frequentemente assintomática<sup>24</sup>.

## ■ Alterações cardiovasculares

Relata-se que cerca de 80% dos pacientes com TA são afetados por uma complicação cardíaca<sup>41</sup>. Geralmente, os pacientes com AN apresentam hipotensão e bradicardia. Esses marcadores fisiológicos podem ser usados como indicações de internação. A bradicardia reflete na diminuição da taxa metabólica basal que surge como resposta adaptativa à inanição<sup>42</sup>, por alterações na conversão de T4 em T3, por hiperatividade vagal; pode ocorrer também taquicardia em resposta à desidratação<sup>24</sup>.

A morte súbita cardíaca secundária à arritmia quase sempre é a causa de morte desses pacientes<sup>43</sup>, podendo ocorrer principalmente na presença de hipocalemia e hipoalbuminemia. A hipocalemia pode induzir o aparecimento de arritmias graves, como *torsade de pointes* e fibrilação ventricular<sup>44</sup>.

É importante ressaltar que durante o tratamento de reintrodução alimentar os pacientes com AN podem apresentar a chamada síndrome de realimentação. Essa síndrome se deve à sobrecarga de ingestão calórica com reduzida capacidade do sistema cardiovascular<sup>24,45</sup>, manifestando-se por arritmia, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita. Esses pacientes necessitam de um estreito acompanhamento, a fim de minimizar o risco dessas complicações<sup>43</sup>.

As concentrações normais de estradiol juntamente com a prática de atividade física regular e sem exageros são importantes para a prevenção de coronariopatias, principalmente por seu efeito benéfico sobre o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*)<sup>10</sup>.

## ■ Alterações hidreletrolíticas

Uma das complicações mais frequentes dos TA e de maior risco para o desenvolvimento de arritmias cardíacas é a hipocalemia, causada por vômito, desnutrição e abuso de medicamentos depletors de potássio (diuréticos e laxantes). Em AN, a hiponatremia é comum, podendo ser uma consequência da ingestão aumentada de água ou das flutuações do hormônio antidiurético (ADH, *antidiuretic hormone*). A hiperfosfatemia pode ser consequência da desnutrição ou surgir após a realimentação<sup>24</sup>.

O uso de laxativos e diuréticos provoca maior frequência de distúrbios do equilíbrio ácido-básico e as práticas de vômito autoinduzido resultam em acidose metabólica e alcalose metabólica hipocalêmica<sup>24,46,47</sup>.

## ■ Alterações hematológicas

A anemia e a leucopenia são achados frequentes em AN. A anemia pode estar presente em 30% dos casos e é, em geral, do tipo normocítica e normocrômica. O sangramento retal pelo uso exagerado de laxantes, a baixa ingestão de ferro, a redução na absorção deste nutriente devido a dietas com baixa biodisponibilidade, a perda através da transpiração e da menstruação, a perda gastrointestinal de sangue, a perda pela urina e a hemólise intravascular podem ocorrer e levar ao aparecimento da anemia do tipo ferropriva. Deficiências de vitamina B<sub>12</sub> ou folato podem provocar anemia macrocítica, leucopenia com linfocitose relativa e trombocitopenia<sup>10,24,48-50</sup>.

Também pode haver anemia pela deficiência de cobre em AN. A falta desse mineral causará redução na ceruloplasmina capaz de converter Fe<sup>2+</sup> em Fe<sup>3+</sup>, necessário para a síntese de hemoglobina<sup>51</sup>.

## ■ Alterações gastrointestinais

A manifestação clínica gastrointestinal mais frequente em anorexia é a constipação intestinal, e o uso de laxantes e outros métodos purgativos a longo prazo provoca danos ao cólon, eritema de palato, faringe e gengiva e alterações dentárias como erosão do esmalte dentário, o qual fica com aspecto liso e opaco<sup>24</sup>.

A condição de jejum resulta em baixa ingestão e absorção de zinco e o estresse oxidativo provocado pela formação excessiva de radicais livres pode também comprometer indiretamente o processo digestório, o que prejudica a produção de ácido clorídrico e outras enzimas dependentes do zinco, resultando em quadro de hipocloridria, dificultando a digestão, e retardo do esvaziamento gástrico<sup>52-54</sup>.

A hipocloridria implicará em crescimento bacteriano no intestino delgado, prejudicando a digestão e a absorção de folato, vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, ferro e cálcio<sup>55,56</sup>.

Em humanos saudáveis, a mucosa intestinal é responsável pela absorção orgânica e protetora da passagem de substâncias tóxicas do lúmen para o sangue. Situações como desnutrição, jejuns prolongados e/ou hipocloridria, observadas na AN, podem afetar a morfologia e a fisiologia intestinais. Estudos demonstram alterações do transporte de nutrientes e minerais quando há atrofia da mucosa e/ou modificações da permeabilidade intestinal para macromoléculas<sup>57</sup>.

Na AN, há um comprometimento intestinal devido ao jejum prolongado, ao uso excessivo de laxantes, a medicamentos e ao exercício físico excessivo. Isso promove uma alteração da absorção e da biodisponibilidade dos nutrientes, modificando a microbiota normal, o que facilita a passagem de microrganismos e substâncias nocivas ao lúmen intestinal<sup>58</sup>.

Baranowska *et al.*<sup>59</sup> demonstraram que peptídios gastrointestinais sofrem alterações com AN pela disfunção do eixo cérebro-intestino, fator importante para controle do apetite, favorecendo uma disfunção hipotalâmica.

Nas células enterocromafins do intestino encontram-se 95% da serotonina do organismo, sendo este o principal local deste neurotransmissor. Sabe-se que medicamentos antidepressivos muito usados por indivíduos com AN inibem a recaptação dessa substância no intestino, deixando-a

mais disponível no cérebro e menos disponível para o trato gastrointestinal (TGI), podendo levar a sintomas como náuseas, vômitos, constipação intestinal e diarreia e o que mais se observa nestes indivíduos, depressão, ansiedade, insônia e alterações no apetite<sup>32</sup>.

A barreira da mucosa intestinal depende da integridade e do sistema imunológico local, pois é o primeiro componente imunológico da mucosa e está diretamente ligada ao equilíbrio alimentar e orgânico<sup>60</sup>.

Mecanismos imunológicos como as imunoglobulinas estão diretamente ligados a processos alérgicos. Os produtos inflamatórios são liberados em decorrência desses mecanismos que induzem mastócitos e outras células imunes. A alergia alimentar caracteriza-se pela entrada de uma macromolécula nos tecidos corporais, inadequadamente digerida, surgindo uma reação de antígenos e a liberação de anticorpos, histamina e outros<sup>61</sup>.

Em um processo alérgico ou de hipersensibilidade alimentar, aparecem manifestações clínicas que permitem o diagnóstico para o tratamento. É importante então considerar as características bioquímicas dos alergênicos, em que as proteínas se destacam<sup>62,63</sup>.

Outras alterações podem ocorrer durante o exercício físico. Os estímulos mecânicos da mucosa decorrentes de fricção e distensão liberam peptídios vasoativos intestinais e prostaglandinas, o que pode causar diarreia secretória pelo estímulo da secreção intestinal<sup>64</sup>.

O exercício físico também pode afetar a digestão e a permeabilidade intestinal, o que compromete a absorção de nutrientes no intestino, causando diarreia e desconforto do TGI<sup>65</sup>, sintomas possíveis de se observar na realidade clínica de pacientes com AN.

A dilatação gástrica pode ser uma complicação na fase de realimentação abrupta ou nos casos de ingestão de grandes quantidades de alimentos. Observa-se também retardo no esvaziamento gástrico em pacientes com AN, os quais se queixam de sensação de plenitude pós-prandial e distensão abdominal. Os vômitos frequentes levam à perda do reflexo da náuseas e ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior e, desta forma, podem ser induzidos espontaneamente. Os vômitos frequentes também podem provocar esofagite e sangramento da mucosa intestinal, culminando em laceração grave (síndrome de Mallory-Weiss). Infartos entéricos decorrentes da síndrome da artéria mesentérica superior podem acontecer em AN<sup>66</sup>.

## ■ Alterações hepáticas

A exposição tóxica na AN e na prática esportiva é um ponto importante a ser levantado. Pesquisadores preocupam-se principalmente com a inalação de poluentes do ar como ozônio (O<sub>3</sub>), pesticidas, matéria particulada, formaldeído e metais tóxicos<sup>67-69</sup>. A intensidade do volume de exercício e o grau de condicionamento do atleta são importantes determinantes da quantidade de poluentes inalados durante o esforço físico, como o O<sub>3</sub> que, em elevadas concentrações, pode causar inflamações, prejuízo na função pulmonar e redução da performance física. Contudo, indivíduos com AN que fazem exercício físico de maneira exagerada podem apresentar maiores inalação e absorção dessas substâncias<sup>67-69</sup>.

O fígado é o principal local de síntese de glutathione hepática, um dos componentes mais importantes do sistema antioxidante celular e substrato essencial das reações de conjugação mediada pelas enzimas glutathione S-transferases, sendo uma importante via de destoxificação de vários poluentes do ar e metais tóxicos<sup>70</sup>. O exercício físico exagerado e prolongado pode resultar em depleção nas reservas de glutathione hepática<sup>71</sup>.

Observam-se em indivíduos com AN danos hepáticos significativos, como esteatose e alterações significativas das enzimas hepáticas<sup>72,73</sup>.

## ■ Alterações dos fâneros e alterações visuais

Pele seca e pálida, sem brilho e coberta por uma fina camada de pelos (lanugo) é uma ocorrência frequente em AN. A redução da ação da enzima 5- $\alpha$  redutase é o que provoca a alteração nos pelos citada anteriormente, ou pode ser pelo estado de hipotireoidismo. Inflamações cutâneas podem surgir devido à baixa ingestão de ácidos graxos essenciais que modulam o metabolismo das prostaglandinas<sup>74</sup>. Observa-se também pele com coloração amarela decorrente de níveis elevados de caroteno, sendo uma das causas a possível deficiência de zinco, o qual é o responsável pela proteína ligadora de retinol<sup>24,51</sup>.

Pelos ralos, finos, opacos, quebradiços e avermelhados são achados comuns com AN, devido à desnutrição. As unhas podem se encontrar quebradiças e com crescimento lento, favorecendo o desenvolvimento de onicomicoses<sup>24,75</sup>. Catarata, atrofia do nervo óptico e degeneração da retina podem também acompanhar a inanição<sup>24</sup>.

## ■ Alterações renais

A AN costuma ser associada a distúrbios eletrolíticos graves, como hipocalemia e hipofosfatemia, e alterações do metabolismo da água à hiponatremia e ao edema. A desidratação e a hipocalemia crônica podem contribuir para o desenvolvimento de insuficiência renal<sup>76</sup>. A redução da concentração urinária pode estar reduzida devido a níveis flutuantes de ADH e à grande ingestão de líquidos de baixa caloria<sup>20,24</sup>.

A hipocalemia crônica é comumente causada pelo uso abusivo de laxantes ou diuréticos, e pode provocar hiperplasia das células tubulares renais, fibrose tubulointersticial e, eventualmente, perda progressiva da função renal – ou seja, nefropatia hipocalêmica. Embora os TA estejam presentes em cerca de 30 a 40% dos pacientes com nefropatia hipocalêmica, a prevalência de nefropatia hipocalêmica nestas pessoas ainda é desconhecida<sup>77</sup>. O desenvolvimento de cálculos renais é provável nesses casos devido à desidratação crônica e aos níveis elevados de oxalato de cálcio<sup>21,24</sup>.

## ► Tratamento nutricional funcional da anorexia nervosa

A nutrição é de suma importância no desempenho do atleta e, principalmente, nos casos de TA deve ser individualizada e acompanhada por um nutricionista a fim de se adequar às necessidades reais do atleta e evitar o desenvolvimento dos distúrbios<sup>10</sup>.

Alterações da ingestão de ácidos graxos essenciais podem levar a alterações cerebrais como a depressão encontrada também em AN. Stoll *et al.*<sup>79</sup> demonstraram uma relação significativa da melhora do quadro de depressão com reposição diária desse nutriente.

Os aminoácidos de cadeia ramificada são intermediários das vias de metabolização de carboidratos e ácidos graxos, sendo predominantemente oxidados no músculo esquelético. Dentre esses aminoácidos, a glutamina tem papel importante na função imune e os exercícios físicos intensos e prolongados reduzem a concentração desse aminoácido circulante e em leucócitos<sup>80</sup>. Ademais, o aumento da degradação de arginina e sua diminuição na absorção intestinal são



frequentemente observados na AN<sup>58</sup>, contribuindo para a disfunção endotelial decorrente da redução da produção de óxido nítrico e do aumento da agregação plaquetária<sup>41</sup>.

Durante o exercício físico intenso e prolongado ocorre um estresse físico, emocional e oxidativo responsável por danos musculares e comprometimento do sistema imune. Esses são fatores que causam disbiose, principalmente quando acompanhados de uma dieta inadequada. Vale ressaltar que os principais motivos desse quadro estão relacionados à formação de radicais livres (RL) com exercício, provenientes do metabolismo hormonal, à formação de ácido láctico, à degradação proteica e ao estresse mecânico. Um sistema antioxidante equilibrado com enzimas como catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase e antioxidantes não enzimáticos (vitaminas A, E e C, ubiquinona e flavonoides) são responsáveis pela neutralização dos RL formados<sup>78</sup>.

O tratamento dos TA consiste inicialmente na conscientização dos praticantes de atividade física e dos profissionais envolvidos sobre a reeducação alimentar individualizada<sup>10</sup>, ou seja, o quanto é importante o restabelecimento do estado nutricional para a sua saúde e desempenho no esporte. A equipe multiprofissional é de extrema importância a fim de supervisionar todo o tratamento dietoterápico, aspectos psicológicos, nível de treinamento e condições de saúde do paciente com TA<sup>15</sup>.

No primeiro contato com o paciente deverá ser feita uma investigação clínica cuidadosa sobre todos os sintomas e relatos do trato digestório, alterações hepáticas, psicológicas e emocionais, hábitos e rotina alimentar e identificação do uso de medicamentos e suplementos por este indivíduo. As análises laboratoriais também são de extrema importância para que nos apontem as alterações metabólicas já instaladas.

Para um indivíduo com AN que se encontra com baixíssima ingestão alimentar, deve-se tomar um cuidado especial com a realimentação, a qual deverá ser gradativa de acordo com a aceitação do paciente e com a evolução bioquímica e metabólica durante o tratamento<sup>43</sup>.

O nutricionista deverá iniciar o tratamento com o objetivo de recuperar a integridade do TGI do paciente, para que funções como digestão, absorção, excreção, função imune, destoxificação e síntese de hormônios e de neurotransmissores sejam restabelecidas<sup>81</sup>.

Para tanto, propõe-se o programa funcional dos cinco R. Esse programa é uma adaptação do clássico programa dos quatro R idealizado pelo Institute for Functional Medicine para o tratamento dos distúrbios intestinais e das doenças crônicas. O programa simplifica as complexas interações bioquímico-fisiológicas em cinco etapas<sup>82</sup>:

- *Remover*: esta etapa inicial consiste em saber o que devemos remover do paciente (patógenos, alergênicos alimentares e xenobióticos), a fim de restabelecer a função gastrintestinal<sup>81,82</sup>.
- *Recolocar*: nesta fase do programa, diversas medidas são utilizadas para equilibrar as concentrações de ácido clorídrico estomacal e das enzimas essenciais para a digestão dos nutrientes. Enzimas como proteases, lipases e sacaridases deverão ser incluídas<sup>82</sup>. Dessa forma, chás digestórios como alecrim, sálvia, cidreira, hortelã, erva-doce e a inclusão de abacaxi e limão na alimentação como forma de estimular a secreção ácida estomacal são boas estratégias para auxiliar o processo digestório<sup>81</sup>.
- *Reinocular*: refere-se à reintrodução de probióticos no intestino, para equilibrar a microflora, evitando a proliferação de bactérias e fungos patogênicos. Os probióticos possuem diversas



funções no TGI: síntese de vitaminas, produção de ácidos graxos de cadeia curta, degradação de toxinas, prevenção de colonização por patógenos, melhora da função da barreira intestinal e regulação da imunidade pela estimulação de imunoglobulina A (IgA) secretória e redução do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*)<sup>82</sup>. Já os prebióticos irão nutrir exclusivamente as bactérias probióticas presentes no TGI do indivíduo, propiciando o seu crescimento e antagonizando o desenvolvimento de patógenos<sup>81</sup>.

- **Reparar:** refere-se ao reparo da mucosa. Nesta etapa deverá ser introduzida uma dieta não irritativa, rica em nutrientes de crescimento e reparo da mucosa<sup>81,82</sup>. A dieta não irritativa consiste na retirada de alimentos que irritam a mucosa, como frituras, café, chá-preto, achocolatados, refrigerantes e alimentos industrializados<sup>81</sup>. O reparo da mucosa e a dieta com nutrientes de crescimento consistem na inclusão de:
  - Dieta rica em: vitaminas A, C, B<sub>12</sub> e E, ácido fólico, zinco e alimentos funcionais<sup>81</sup>
  - Zinco-carnosina: composto de zinco, L-carnosina,  $\beta$ -alanina e L-histidina. Estudos demonstram que a suplementação com esse composto promove a cicatrização da mucosa, tem grande potencial antioxidante e parece ter uma atividade contra a *Helicobacter pylori*<sup>82</sup>
  - Ômega-3: modulação da resposta inflamatória associada aos danos ao TGI<sup>82</sup>
  - L-glutamina: para o reparo e a regeneração da integridade da mucosa gastrointestinal<sup>81,82</sup>.
- **Aliviar:** esta etapa final foi adicionada ao clássico programa dos quatro R da nutrição funcional. Consiste em aliviar o desconforto do paciente durante o tratamento. O óleo de lavanda tem sido usado como um antiespasmódico do TGI superior, ao passo que o extrato das flores de camomila e o óleo de hortelã têm sido estudados como antiespasmódicos do TGI inferior. Além disso, a raiz de alcaçuz chinês, o *ginseng* e a raiz de astrágalo parecem ter um papel no combate à azia e à indigestão leve<sup>80</sup>.

Os Quadros 37.4 e 37.5 apresentam algumas opções para o auxílio da conduta no tratamento dos TA.

#### QUADRO 37.4

#### Tratamento funcional: alimentos funcionais.

Nutriente	Ação	Justificativa de uso nas complicações clínicas da anorexia nervosa	Substâncias
	Estimulam o crescimento e a atividade de bifidobactérias e lactobacilos <sup>83</sup>		
	Estimulam a produção de ácidos graxos de cadeia curta:	Disbiose	Inulina e fruto-oligossacarídeos

Prebióticos	<p>acetato, butirato e propionato<sup>84,85</sup></p> <p>Favorecem a absorção de minerais<sup>86,87</sup></p> <p>Estimulam proteínas como a proteína ligadora de Ca<sup>88</sup></p>	<p>Síndrome da má absorção</p> <p>Osteopenia e osteoporose</p>	<p><i>Fontes:</i> alcachofra, soja, alho, alho-poró, aspargo, chicória, cebola, bardana, batata <i>yacon</i> e banana<sup>36</sup></p>
<p>Alecrim</p> <p>Tomilho</p> <p>Orégano</p> <p>Cúrcuma</p> <p>Canela</p> <p>Cravo</p>	<p>Digestória<sup>54</sup></p> <p>Desintoxicante<sup>54</sup></p> <p>Bactericida<sup>54</sup></p> <p>Antifúngica<sup>54</sup></p> <p>Antioxidante<sup>54</sup></p> <p>Estímulo da secreção salivar<sup>54</sup></p> <p>Anti-inflamatória<sup>54</sup></p>	<p>Hipocloridria</p> <p>Disfunção hepática</p> <p>Disbiose</p> <p>Estresse oxidativo</p> <p>Pouca mastigação</p> <p>Diminuição do fator de crescimento epidérmico, mucinas e amilases</p> <p>Alteração de paladar, língua e gengiva</p> <p>Halitose</p>	<p>Compostos fenólicos: ácido rosmarínico, ácido carnosônico, rosmariferol, rosmariquinona, eugenol, ácido gálico</p>
Gengibre	<p>Antifúngica<sup>54</sup></p> <p>Antioxidante<sup>54</sup></p> <p>Estímulo da secreção salivar<sup>54</sup></p> <p>Anti-inflamatória<sup>54</sup></p>	<p>Disbiose (gases)</p> <p>Hipocloridria</p>	Cumarina
<p>Azeite extra virgem</p> <p>Linhaça (óleo e semente)</p> <p>Peixes</p>	<p>Anti-inflamatória<sup>54</sup></p> <p>Antiaterogênica<sup>54</sup></p> <p>Ação sobre o sistema digestório<sup>54</sup></p> <p>Atividade nos receptores de lipoproteína de baixa densidade<sup>54</sup></p>	<p>Alteração do perfil lipídico</p> <p>Amenorreia</p> <p>Constipação intestinal</p> <p>Alteração de mucosa</p> <p>Depressão</p> <p>Hipersensibilidade alimentar</p>	<p>Ácido graxo monoinsaturado, compostos fenólicos, flavonoides e lignanas</p>
<p>Oleaginosas</p> <p>Sementes (girassol, gergelim)</p>	<p>Fonte de proteína, vitamina E, ômega-3, 6 e 9, minerais como Zn, Mg e Se<sup>54</sup></p>	<p>Baixa ingestão e absorção destes nutrientes</p> <p>Depressão</p>	<p>Resveratrol, ácido graxo monoinsaturado, vitamina E</p>

Sementes (girassol, gergelim)	como Zn, Mg e Se <sup>54</sup>	Hipersensibilidade alimentar	
Alho e cebola	Anti-inflamatória <sup>54</sup> Antioxidante <sup>54</sup> Antibiótico natural <sup>54</sup> Auxilia o processo digestório <sup>54</sup> Destoxificante <sup>54</sup>	Hipocloridria Disfunção hepática Disbiose Estresse oxidativo	Compostos organossulfurados
Cereais integrais	Promoção de maior saciedade e maior oxidação das gorduras <sup>89</sup> Melhora da resistência à insulina <sup>89</sup> Facilitação da liberação de serotonina <sup>89</sup> Fornecimento de amido resistente, minerais, vitaminas, fitoquímicos e proteínas vegetais <sup>89</sup> Auxílio na redução de níveis lipídicos <sup>89</sup>	Compulsão alimentar Hipoglicemia Depressão, ansiedade, nervosismo, irritabilidade Deficiência de vitaminas e minerais Alterações no perfil lipídico Constipação intestinal e diarreia	Lignana
Frutas e hortaliças	Anti-inflamatória <sup>54</sup> Melhora da integridade da mucosa <sup>54</sup> Fibras que aceleram o trânsito intestinal <sup>54</sup> Promoção da varredura de toxinas <sup>54</sup> Estímulo da produção de ácidos graxos de cadeia curta <sup>54</sup>	Disbiose Constipação intestinal Estresse oxidativo Alterações digestórias	Flavonoides e carotenoides
Brássicas	Proteção contra espécies reativas de oxigênio <sup>90</sup> Destoxificação <sup>90</sup>	Alteração do metabolismo dos estrógenos Alterações hepáticas Estresse oxidativo	Flavonoides e glicosinolatos

Brotos	<p>Melhora da oxidação e evitação da fadiga<sup>54</sup></p> <p>Ação alcalinizante no sangue<sup>54</sup></p> <p>Fonte de vitaminas e minerais<sup>54</sup></p>	<p>Depressão, ansiedade, nervosismo, irritabilidade</p> <p>Deficiência de vitaminas e minerais</p>	Carotenoides e flavonoides
Semente de abóbora	Remoção de patógenos <sup>54</sup>	Disbiose (alterações de mucosa)	
<p>Chás</p> <p>Hortelã, capim-cidreira, chá-verde</p>	<p>Estímulo de peristaltismo e motilidade intestinal e aumento da frequência evacuatória<sup>90,91</sup></p> <p>Antioxidantes<sup>90,91</sup></p>	<p>Disbiose</p> <p>Estresse oxidativo</p> <p>Constipação intestinal</p>	Flavonoides como quercetina, campferol, miricetina, catequetinas, epicatequinas, epigallocatequinas
Hortelã, camomila, alecrim, erva-doce, angélica, menta, gengibre, alho (bulbo)	<p>Melhora da digestão<sup>90,91</sup></p> <p>Diminuição de gases estomacais e intestinais<sup>90,91</sup></p>	<p>Disbiose</p> <p>Hipocloridria</p>	Flavonoides como quercetina, campferol, miricetina, catequetinas, epicatequinas, epigallocatequinas
Limão, alfaça	Aumento da filtração glomerular e da excreção urinária (diurese) <sup>90,91</sup>	Alterações renais	Flavonoides como quercetina, campferol, miricetina, catequetinas, epicatequinas, epigallocatequinas
Capim-cidreira, maracujá, hortelã, melissa, folha de alface, camomila, angélica	Função calmante sobre o sistema nervoso <sup>90,91</sup>	Depressão, ansiedade, nervosismo, irritabilidade	Flavonoides como quercetina, campferol, miricetina, catequetinas, epicatequinas, epigallocatequinas
Glutamina	<p>Precursora de glutathione hepática e proteína<sup>92</sup></p> <p>Fonte de energia para enterócitos e linfócitos<sup>93</sup></p> <p>Melhora função da barreira intestinal<sup>93</sup></p> <p>Evita translocação bacteriana e infecção intestinal<sup>93</sup></p>	<p>Permeabilidade intestinal</p> <p>Proteólise</p> <p>Baixa imunidade</p> <p>Estresse oxidativo</p>	
Arginina	<p>Síntese proteica<sup>58</sup></p> <p>Funções imunológicas: promoção de função e reparo intestinais, precursor do óxido nítrico, favorece a cicatrização e melhora a resposta imunológica<sup>58</sup></p>	<p>Permeabilidade intestinal</p> <p>Proteólise</p> <p>Baixa imunidade</p> <p>Estresse oxidativo</p>	

	melhora a resposta imunológica <sup>58</sup>	Alterações cardiovasculares	
Probióticos	Modulação da mucosa <sup>94</sup> Imunidade sistêmica <sup>94</sup> Equilíbrio e restabelecimento da microbiota intestinal <sup>58</sup>	Disbiose Alteração das fezes Indigestão Inflamações intestinais Intolerância à lactose e alergias	

### ► Considerações finais

A nutrição é, sem dúvida, um grande aliado do desempenho físico, porém, deve ser implementada de forma a garantir qualidade de vida, saúde e desempenho do atleta e/ou praticante de atividade física. Para evitar os distúrbios alimentares, os atletas necessitam de uma alimentação apropriada e da prática de exercícios físicos e/ou treino de forma saudável e sem exageros. A equipe médica, os treinadores e os pais devem ser capazes de reconhecer os sintomas que indicam risco para os TA, além de aceitarem que estes transtornos são muito comuns no esporte e que devem estar atentos aos seus sinais.

QUADRO 37.5		Tratamento funcional: vitaminas e minerais.
Nutriente	Ação	Justificativa de uso em complicações e sintomas da deficiência de vitaminas e minerais em pacientes com anorexia nervosa
Vitamina C	Antioxidante sobre radicais livres <sup>95</sup> Recicla a vitamina E <sup>95</sup> Facilita a absorção de ferro heme <sup>51</sup>	Pele seca, irregular Alterações nos dentes, boca e olhos Perda de cabelo Dores musculares Estresse oxidativo

Vitamina E	<p>de ácidos graxos poli-insaturados<sup>95</sup></p> <p>Diminuição da oxidação lipídica<sup>95</sup></p> <p>Diminuição dos danos do músculo cardíaco<sup>95</sup></p> <p>Proteção das células {beta} do pâncreas<sup>95</sup></p>	Estresse oxidativo
Vitamina A	Manifestações oculares <sup>95</sup>	<p>Cegueira noturna</p> <p>Secura nos olhos</p> <p>Manchas nos olhos</p>
Tiamina (B <sub>1</sub> )	<p>Melhora da circulação<sup>95</sup></p> <p>Melhora da produção de HCl<sup>95</sup></p> <p>Melhora da produção de energia<sup>95</sup></p>	<p>Diminuição da frequência de micção</p> <p>Intestino preso, diarreia</p> <p>Taquicardia</p> <p>Falta de apetite</p> <p>Vômito</p> <p>Dor abdominal</p> <p>Indigestão</p> <p>Ansiedade, irritabilidade, nervosismo, agitação, hiperatividade, depressão<sup>73</sup></p> <p>Fraqueza muscular, fadiga, atrofia muscular, câibra noturna</p> <p>Retenção hídrica</p> <p>Confusão mental</p> <p>Hipocloridria</p> <p>Sonolência, insônia</p> <p>Baixa memória e concentração</p>
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	Recupera as vilosidades intestinais (juntamente	<p>Disbiose</p> <p>Coceira nos olhos</p> <p>Boqueira, língua lisa, vermelha e dolorida com rachaduras, lábios rachados e secos</p>



Riboflavina (B <sub>2</sub> )	Recupera as vilosidades intestinais (juntamente com a vitamina A) <sup>95</sup>	<p>rachaduras, lábios rachados e secos</p> <p>Dificuldade de deglutição</p> <p>Tontura, vertigem, zonzeira</p> <p>Desequilíbrio do sistema nervoso central</p> <p>Pele seca</p>
Niacina (B <sub>3</sub> )	<p>Atua na circulação da pele e no sistema nervoso central<sup>95</sup></p> <p>Atua na produção de HCl<sup>95</sup></p>	<p>Hipocloridria</p> <p>Boqueira, halitose, língua lisa, vermelha e dolorida</p> <p>Intestino preso</p> <p>Dificuldade de deglutição</p> <p>Falta de apetite</p> <p>Indigestão</p> <p>Náuseas</p> <p>Ansiedade, irritabilidade</p> <p>Humor lábil, deprimido</p> <p>Diminuição de interesse e prazer</p> <p>Fraqueza muscular, fadiga, tremores</p> <p>Tontura, vertigem, zonzeira</p> <p>Dores de cabeça</p> <p>Confusão mental, desorientação</p> <p>Insônia</p> <p>Pele seca e descamada</p>
Biotina	<p>Ação sobre as suprarrenais<sup>54</sup></p> <p>Ação nos anticorpos<sup>54</sup></p> <p>Atuação no aparelho gastrintestinal<sup>54</sup></p> <p>Atuação na síntese de coenzima A<sup>54</sup></p>	<p>Dermatite</p> <p>Alopecia</p> <p>Anormalidades no sistema nervoso central</p> <p>Hipoglicemia</p>

Piridoxina (B <sub>6</sub> )	<p>Contribui para a saúde física e mental<sup>54</sup></p> <p>Necessária para síntese de HCl e absorção de lipídios e proteína<sup>54</sup></p> <p>Participa da reação de metilação<sup>54</sup></p>	<p>Hipocloridria</p> <p>Alteração do metabolismo de aminoácidos e hormônios esteroides</p> <p>Mudanças no sistema nervoso central</p> <p>De hiperirritabilidade a apoplexia convulsiva</p> <p>Dermatite seborreica</p> <p>Estomatite angular, glossite e queilose</p> <p>Destoxificação</p> <p>Eczema em boca, nariz e ouvidos</p>
Vitamina B <sub>12</sub> (sua deficiência geralmente se dá não por baixa ingestão, mas por alterações na absorção) <sup>69</sup>	<p>Necessária para digestão e melhor absorção<sup>54</sup></p> <p>Síntese de proteína e composição da bainha de mielina e glóbulos vermelhos<sup>95</sup></p> <p>Participa da reação de metilação<sup>54</sup></p>	<p>Dores de cabeça</p> <p>Hipocloridria</p> <p>Disbiose</p> <p>Destoxificação</p> <p>Anemia</p> <p>Perda da memória</p> <p>Tontura, vertigem, zonzeira</p> <p>Irritabilidade, humor lábil</p> <p>Fraqueza muscular, fadiga, formigamento dos músculos</p> <p>Falta de apetite</p> <p>Dificuldade de respirar</p> <p>Respiração curta</p>
Ácido pantotênico	<p>Antioxidante<sup>95</sup></p> <p>Ajuda o funcionamento dos linfócitos B (responsáveis pela produção de anticorpos)<sup>95</sup></p>	<p>Irritabilidade, inquietação</p> <p>Fadiga, dor muscular, fraqueza muscular;</p> <p>Apatia</p> <p>Mal-estar</p> <p>Problemas com sono</p>

Ácido pantotênico	(responsáveis pela produção de anticorpos) <sup>95</sup>  Produção de energia e ácidos graxos essenciais <sup>96</sup>	Problemas com sono  Náuseas e vômitos  Depressão  Hipoglicemia
Ácido fólico (nos processos metabólicos que precisam de folato, são necessárias as vitaminas B <sub>12</sub> e B <sub>6</sub> ) <sup>69</sup>	Essencial para divisão celular e para homeostase <sup>95</sup>  Reparo da mucosa gastrointestinal <sup>54</sup>  Melhora da imunidade <sup>54</sup>  Regeneração de metionina <sup>95</sup>	Dor de cabeça  Apatia, letargia  Insônia  Diminuição da memória  Fraqueza muscular, fadiga  Aftas  Falta de apetite  Disbiose  Hipocloridria  Dificuldade para respirar, respiração curta
Vitamina D	Participa do processo renal de absorção e reabsorção de cálcio e fósforo <sup>95</sup>	Osteoporose e osteopenia
Vitamina K	Processo de coagulação sanguínea <sup>95</sup>	Fácil sangramento  Manchas roxas  Sangramento das gengivas  Sangramento de nariz
Magnésio	Importante no metabolismo ósseo e de carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos <sup>97,98</sup>  Mediador das contrações musculares e da transmissão de impulsos nervosos <sup>97,98</sup>	Osteoporose e osteopenia  Alterações no sistema nervoso central
	No processo de coagulação sanguínea <sup>51</sup>  Excitabilidade neuromuscular <sup>51</sup>	

Cálcio	<p>Mineralização de ossos e dentes<sup>51</sup></p> <p>Ativação enzimática<sup>51</sup></p> <p>Secreções hormonais<sup>51</sup></p> <p>Responsável pelo transporte de vitamina B<sub>12</sub><sup>51</sup></p>	<p>Osteoporose e osteopenia</p> <p>Alterações hormonais</p>
Zinco	<p>Imunidade<sup>54</sup></p> <p>Ação na superóxido dismutase<sup>54</sup></p> <p>Composição do HCl<sup>54</sup></p>	<p>Hipocloridria</p> <p>Estresse oxidativo</p> <p>Baixa imunidade</p>
Manganês	<p>Aumento da ação das superóxido dismutases (junto com Zn e Cu)<sup>54</sup></p>	<p>Estresse oxidativo</p>
Selênio	<p>Síntese de glutathione peroxidase<sup>99</sup></p> <p>Peroxidação lipídica<sup>99</sup></p> <p>Síntese de desidase, que atua na síntese de tri-iodotironina a partir de tiroxina<sup>99</sup></p>	<p>Alterações no perfil lipídico</p> <p>Estresse oxidativo</p>
Cromo	<p>Metabolismo de carboidratos e lipídios (potencialização da insulina)<sup>96,100,101</sup></p> <p>Ação na redução de níveis glicêmicos<sup>96,100,101</sup></p> <p>Melhora da tolerância à glicose<sup>96,100,101</sup></p> <p>Melhora na diminuição dos níveis de insulina<sup>96,100,101</sup></p> <p>Melhora do perfil lipídico<sup>96,100,101</sup></p>	<p>Alterações do perfil lipídico e glicêmico</p>
Cobre	<p>Função imunológica, maturação de leucócitos e hemácias<sup>102</sup></p> <p>Transporte de ferro<sup>102</sup></p> <p>Metabolismo de glicose e colesterol<sup>102</sup></p> <p>Contratilidade do miocárdio<sup>102</sup></p> <p>Desenvolvimento cerebral<sup>102</sup></p>	<p>Função imune alterada</p> <p>Anemia</p> <p>Hiper e hipoglicemia</p> <p>Alteração no perfil lipídico</p>
Boro	<p>Diminui a excreção urinária de cálcio<sup>103</sup></p>	<p>Osteoporose e osteopenia</p>

## ► Referências bibliográficas

1. Pinzon V, Nogueira FC. Epidemiologia, curso e evolução dos transtornos alimentares. *Rev Psiq Clin*. 2004;31(4):158-60.
2. Dunker KLL, Philippi ST. Hábitos e comportamentos alimentares de adolescentes com sintomas de anorexia nervosa. *Rev Nutr PUCCAMP*. 2003;16:51-60.
3. Hay PJ. Epidemiologia dos transtornos alimentares: estado atual e desenvolvimentos futuros. *Rev Bras Psiqu*. 2002;24(Supl. III):13-7.
4. Johnson C, Powers PS, Dick R. Athletes and eating disorders: the National Collegiate Athletic Association study. *Int J Eat Disord*. 1999;26(2):179-88.
5. Cordás TA. Transtornos alimentares: classificação e diagnóstico. *Rev Psiq Clin*. 2004;31(4):154-7.
6. Claudino AM, Borges MBF. Critérios diagnósticos para os transtornos alimentares: conceitos em evolução. *Rev Bras Psiqu*. 2002;24(Supl III):7-12.
7. World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (CID-10). World Health Association; 1992.
8. Lindenberg K, Moessner M, Harney J et al. E-health for individualized prevention of eating disorders. *Clin Pract Epidemiol Mental Health*. 2011;7:74-83.
9. Assunção MSS, Cordás AT, Araújo BSAL. Atividade física e transtornos alimentares. *Rev Psiq Clin*. 2002;29(1):4-13.
10. Vilardi CCT, Ribeiro GB, Soares A. Distúrbios nutricionais em atletas femininas e suas inter-relações. *Rev Nutr*. 2001;14(1):61-9.
11. Simopoulos AP. Nutrition and fitness from the first Olympiad in 776 BC to 393 AD and the concept of positive health. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(Suppl):921-6.
12. Grivetti LE, Applegate EA. From Olympia to Atlanta: a cultural-historical perspective on diet and athletic training. *J Nutr*. 1997;127(Suppl 5):860S-868S.
13. Soares EA, Burini RC, Ishii M. Estudo antropométrico e dietético de nadadores competitivos: de áreas metropolitanas da Região Sudeste do Brasil. *Rev Saude Pub*. 1994;28(17):9-19.
14. Williams SR. Nutrition and diet therapy. 6. ed. St. Louis: Times; 1989 (969 p.). Chapter 18: Nutrition and physical fitness; p. 538-61.
15. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Aspects of disordered eating continuum in elite high-intensity sports. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;2(Suppl):112-21.
16. Holm-Dnoma JM, Scaringi V, Gordon KH et al. Eating disorder symptoms among undergraduate varsity athletes, club athletes, independent exercisers, and nonexercisers. *Int J Eat Disord*. 2009;42:47-53.
17. Gomes R, Martins C, Silva L. Eating disordered behaviours in Portuguese athletes: The influence of personal, sport, and psychological variables. *Eur Eat Disord Rev*. 2011;19(3):190-200.
18. Yates A, Leehey K, Shisslak C. Running: an analogue of Anorexia? *New Engl J Med*. 1983;308:251-5.
19. Sundgot-Borgen J. Risk and trigger factors for the development of eating disorders in female elite athletes. *Med Sci Sports Exer*. 1994;26(4):414-9.
20. Gold P, Kaye W, Robertson G et al. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 1983;308:1117-23.
21. Panagiotopoulos C, McCrindle BW, Hick K et al. Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. *Pediatrics*. 2000;105(5):1100-15.
22. Weiselberg EC, Gonzalez M, Fisher M. Eating disorders in the twenty-first century. *Minerva Ginecol*.

- patients with eating disorders [revision]. *Am J Psych*. 2000;157:1-39.
24. Assumpção CL, Cabral MD. Complicações clínicas da anorexia nervosa e bulimia nervosa. *Rev Bras Psiqu*. 2002;24(Supl. III):29-33.
  25. Teng K. Premenopausal osteoporosis, an overlooked consequence of anorexia nervosa. *Clev Clin J Med*. 2011;78(1):50-8.
  26. Negrão BA, Vecchiatti I, Morgan MC. Etiologia dos transtornos alimentares: aspectos biológicos, psicológicos e sócio-culturais. *Rev Bras Psiqu*. 2002;24(Supl. III):18-23.
  27. Hermsdorff HM, Vieira MAQM, Monteiro JBR. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. *Rev Nutr Campinas*. 2006;19(3):369-79.
  28. Muller TD, Focker M, Holtkamp K et al. Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009;18:117-29.
  29. Stoving RK, Andries A, Brixen K et al. Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2009;43:671-9.
  30. Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A et al. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psych*. 1998;3:544-7.
  31. Negrão AB, Licinio J, Mantzoros C et al. Diferenças na secreção diária de leptina em homens e mulheres: possíveis implicações na neuroendocrinologia dos transtornos alimentares. *Rev Psiqu Clín*. 1998;25(4):184-90.
  32. Davison P. Controle e modulação neuroendócrina da função gastrointestinal. *Rev Nutr Sau Perform – Anuário de nutrição clínica funcional*. São Paulo; 2005.
  33. Lawson EA, Klibanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol*. 2008;4(7):407-14.
  34. National Institutes of Health, Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. What people with anorexia nervosa need to know about osteoporosis. Revised; 2005.
  35. Misra M, Katzman DK, Cord J et al. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3029-36.
  36. Santos E, Ribeiro RPP, Santos JE et al. Massa óssea em pacientes com anorexia nervosa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(1):71-5.
  37. Misra M, Miller KK, Almazan C et al. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4972-80.
  38. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2007;147:541-8.
  39. Key A, Lacey H. Progress in eating disorder research. *Cur Opin Psych*. 2002;15(2):143-8.
  40. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S et al. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2006;39:598-601.
  41. Abuzeid W, Glover C. Acute myocardial infarction and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2011;44(5):473-6.
  42. Sellar CA, Ravalia A. Anaesthetic implications of anorexia nervosa. *Anaesthesia*. 2003;58:437-43.
  43. Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev*. 2006;14:227-31.
  44. Nielsen S, Emborg C. Anorexia nervosa and the risk of sudden death. *Am J Med*. 2002;112(4):327-8.
  45. Cooke R, Chambers J. Anorexia nervosa and the heart. *Br J Hosp Med*. 1995;54:313-7.
  46. Grennfeld D, Micklev D, Quinlan D, Roloff P. Hypokalemia in outpatients with eating disorders. *Am J Psych*. 1995;152:60-3.
  47. Mehler P. Diagnosis and care of patients with anorexia nervosa in primary care settings. *Ann Int Med*. 2001;134(11):1048-59.



- Mehler P. Diagnosis and care of patients with anorexia nervosa in primary care settings. *Ann Int Med*. 1996;124(11):1048-59.
47. 2001;134(11):1048-59.
48. Carney C, Andersen A. Eating disorders: guide to medical evaluation and complications. *Psych Clin N Am*. 1996;19(4):657-79.
49. Devuyst O, Lambert M, Rodhain J et al. Haematological changes and infectious complications in anorexia nervosa: a case-control study. *QJM*. 1993;86(12):791-9.
50. Saito S, Kita K, Morioka C et al. Rapid recovery from anorexia nervosa after a life-threatening episode with severe thrombocytopenia: report of three cases. *Int J Eat Disord*. 1999;25(1):113-8.
51. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de minerais. *Rev Nutr PUC Camp*. 1997;10(2):87-98.
52. Mahan KL, Escott-Stump S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 10. ed. São Paulo: Roca; 2002.
53. Costa LT, Naves A. Obesidade. *Rev Nutr Sau Perform – Anuário de nutrição clínica funcional*. São Paulo; 2006.
54. Carvalho G, Perucha V. Doença inflamatória intestinal. *Rev Nutr Sau Perform – Anuário de nutrição clínica funcional da teoria à prática*. São Paulo; 2006.
55. Institute for Functional Medicine. Clinical nutrition: a functional approach. Federal Way, WA: IFM; 2004.
56. Russell M. Micronutrient absorption and hypochlorhydria. *J Am Coll Nutr*. 1994;13(5):530.
57. Monteleone P et al. Intestinal permeability is decreased in anorexia nervosa. *Molec Psych*. 2004;9:76-80.
58. Duarte AC. Semiologia imunológica nutricional. Rio de Janeiro: Axcel; 2003.
59. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E et al. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diab Obes Metabol*. 2000;2:99-103.
60. Erickson KL, Medina EA, Hubbard NE. Micronutrients and innate immunity. *J Infect Dis*. 2000;182(Suppl. 1):S5-10.
61. Angelis RC. Alergias alimentares – Tentando entender porque existem pessoas sensíveis a determinados alimentos. São Paulo: Atheneu; 2006.
62. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:805-19.
63. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:S251-S257.
64. Albuquerque I, Perucha RV. Aumento da permeabilidade intestinal em atletas. *Rev Nutr Sau Perform – Anuário de Nutrição Esportiva Funcional*. São Paulo; 2007.
65. Peters HP, Akkermans LM, Bol E et al. Gastrointestinal symptoms during exercise: the effect of fluid supplementation. *Sports Med*. 1995;20:65-76.
66. Laterza AR, Dunker KLL, Scagliusi FB et al. Tratamento nutricional dos transtornos alimentares. *Rev Psiquiatr Clin*. 2004;31(4):173-6.
67. Florida-James G, Donaldson K, Estone V. Athens 2004: The pollution climate and athletic performance. *J Sports Sci*. 2004;22(10):967-80.
68. Carlisle AJ, Chappard NC. Exercise and outdoor ambient air pollution. *Br J Sports Med*. 2001;35(4):214-22.
69. Mautz WJ. Exercising animal models in inhalation toxicology: interactions with ozone and formaldehyde. *Environ Res*. 2003;92(1):14-26.
70. Panza V. Exposição tóxica e destoxificação em atletas. *Rev Nutr Sau Perform – Anuário de nutrição esportiva funcional*. São Paulo; 2006.
71. Leeuwenburgh C, Ji LL. Glutathione depletion in rested and exercised mice: biochemical consequence and adaptation. *Arch Biochem Biophys*. 1995;316(21):941-9.
72. Tajiri K, Shimizu Y, Tsuneyama K et al. Case report of oxidative stress in a patient with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2006;39(7):616-8.

75. Gupta M, Grupta A. Dermatologic signs in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Dermatol*. 1987;123:1386-90.
76. Schneider S, Berwert L, Bonny O et al. Anorexia nervosa and the kidney. *Rev Med Suisse*. 2009;5(192):440,442-4.
77. Chih-Chia L, Hung-Chieh Y. Hypokalemic nephropathy in anorexia nervosa. *CMAJ*. 2011;183(11).
78. Paschoal V, Penha M, Oliveira R. Atendimento nutricional esportivo funcional na Companhia Athletica Unidade Morumbi. *Rev Nutr Sau Perform – Anuário de nutrição esportiva funcional*. São Paulo; 2007.
79. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psych*. 1999;56:407-12.
80. Kargotich S, Keast D, Goodman C et al. Monitoring 6 weeks of progressive endurance training with plasma glutamine. *Int J Sports Med*. 2006;28(3):211-6.
81. Paschoal V, Naves A, Fonseca ABBL. *Nutrição clínica funcional: dos princípios à prática clínica*. 1. ed. São Paulo: VP Editora; 2008.
82. Mullin GE. *Integrative gastroenterology*. Nova York: Oxford University Press; 2011.
83. Cummings JH, MacFarlane GT, Hans N. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(Suppl):415S-20S.
84. Saron MLG, Sgarbiery VC, Lerayer ALS. Prebióticos: efeitos benéficos à saúde humana. *Nutrire Rev Soc Bras Alim*. 2005;30:117-30.
85. Francisco A. Propriedades funcionais das fibras. In: Damião AOMC et al. *Fibras, prebióticos e probióticos*. São Paulo: ILSI Brasil; 2005.
86. Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, van den Heuvel EG et al. Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(suppl):459S-64S.
87. Damião AOMC. Prebióticos: efeitos sobre o metabolismo mineral. In: Damião AOMC et al. *Fibras, prebióticos e probióticos*. São Paulo: ILSI Brasil; 2005.
88. Ohta A, Ohtsuki M, Hosono A et al. Dietary fructooligosaccharides prevent osteopenia after gastrectomy in rats. *J Nutr*. 1998;128:106-10.
89. Agus MS, Swain JF, Larson C et al. Dietary composition and physiologic adaptations to energy restriction. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(4):901-7.
90. Keck AS, Finley JW. Cruciferous vegetables: Cancer protective mechanisms of glucosinolate hydrolysis products and selenium. *Integr Cancer Ther*. 2004;3(1):5-12.
91. Alonso JR. *Tratado de fitomedicina – bases clínicas y farmacológicas*. Buenos Aires: Isis Ediciones SRL; 1995 (p. 439-45).
92. Barndregt K, Soeters P. Suporte nutricional. In: Gibney MJ et al. *Nutrição clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
93. Yaqoob P, Kalder PC. Os sistemas imunes inflamatórios. In: Gibney MJ et al. *Nutrição clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
94. Sandes ME. Considerations for user of probiotic bacteria to modulate human health. Symposium: probiotic bacteria: implication for human health. *J Nutr*. 2000;130:384S-390S.
95. Teske M, Trentini AMM. *Herbarium-compendium de fitoterapia*. 4. ed. Curitiba: Herbarium Laboratório Botânico; 2001.
96. Faure P, Ramon O, Favier A et al. Selenium supplementation decreases nuclear factor-kappa B activity in peripheral blood mononuclear cells from type II diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(7):475-81.
97. Penteado CVM. *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*. 1. ed. São Paulo: Manole; 2003.
98. Krall EA, Dawson-Hughes B. Osteoporose. In: Shils ME et al. *Tratado de nutrição na saúde e na doença*. 9. ed. São Paulo: Manole; 2003.

Manole; 2003.

98. Krall EA, Dawson-Hughes B. Osteoporose. In: Shils ME et al. Tratado de nutrição na saúde e na doença. 9. ed. São Paulo: Manole; 2003.
99. Nielsen FH. The alteration of magnesium, calcium and phosphorus metabolism by dietary magnesium deprivation in post menopausal woman is not affected by dietary boron deprivation. *Magnes Res.* 2004;17(3):197-210.
100. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc.* 2004;63:41-7.
101. Bahijri SM, Mufti AM. Beneficial effects of chromium in people with type II Diabetes mellitus, and urinary chromium response to glucose load as a possible indicator of status. *Biol Trace Elem Res.* 2002;85:97-109.
102. Cheng N, Xixing Z, Hongli S et al. Follow-up survey of people in China with type II diabetes mellitus consuming supplemental chromium. *J Trace Elem Exp Med.* 1999;12:55-60.
103. Paschoal V, Campos SFM, Machado S. Nutrição funcional nas doenças crônicas degenerativas: alimentos funcionais e suplementação de acordo com a avaliação de sinais e sintomas e exames bioquímicos. *Rev Nutr Sau Perform – Anuário de nutrição clínica funcional da teoria à prática.* São Paulo; 2006.



## Vegetarianismo

Erika Santinoni e Priscila Di Ciero



### ► Introdução

Dietas vegetarianas e semivegetarianas têm chamado a atenção científica e a da população ao longo dos anos<sup>1</sup>. Algumas estimativas sugerem que aproximadamente 2,5% dos adultos americanos<sup>2</sup> e 4% dos adultos canadenses<sup>3</sup> referem seguir dietas vegetarianas. Os motivos para a adoção desse tipo de dieta podem ser religiosos, culturais, benefícios proporcionados à saúde, questões éticas ou filosóficas, entre outros<sup>4</sup>. Essas diferentes razões para o vegetarianismo estão associadas a práticas dietéticas heterogêneas, ocasionando diferentes implicações nutricionais de acordo com o tipo de dieta vegetariana adotada<sup>5</sup>.

Indivíduos que se autoclassificam como vegetarianos normalmente não consomem alimentos ou produtos de origem animal<sup>1</sup>. Segundo alguns autores, dietas vegetarianas são definidas como aquelas em que não há consumo de carnes, incluindo aves e frutos do mar, ou produtos que contenham estes alimentos<sup>1</sup>. No entanto, alguns adeptos deixam também de ingerir leite e derivados, ovos e outros alimentos derivados de animais, como o mel<sup>6</sup>. Logo, dietas vegetarianas podem variar muito<sup>7</sup>, conforme os alimentos excluídos ou permitidos. O Quadro 38.1 apresenta a classificação dos diferentes tipos de dietas vegetarianas.

Inicialmente, as pesquisas avaliavam a adequação nutricional das dietas vegetarianas; mais tarde, novos estudos abordaram os benefícios do vegetarianismo para a saúde. Há mais de dez anos já havia relatos de que a adoção de dietas vegetarianas estaria associada a muitos efeitos

benéficos à saúde, incluindo o menor risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, certos tipos de câncer, dislipidemia, hipertensão e obesidade<sup>8,9</sup>. Em 2007, pesquisadores australianos avaliaram os dados de um estudo longitudinal com mais de 9 mil mulheres e observaram que aquelas definidas como vegetarianas e semivegetarianas tinham menores índices de massa corporal (IMC) e maior tendência à prática de exercício físico<sup>10</sup>. Entretanto, alguns estudos indicam que não há diferenças claras entre as taxas de câncer de vegetarianos e não vegetarianos<sup>7</sup>.

Da mesma forma, os benefícios de dietas vegetarianas à melhora da aptidão física e do rendimento, além de possíveis prejuízos, têm sido avaliados ao longo dos anos<sup>11</sup>. A associação do vegetarianismo com o esporte tem sido pesquisada em alguns estudos e revisões<sup>1,12-14</sup>, apesar de atletas e praticantes de atividade física fazerem parte de um grupo seletivo de pessoas que mais têm procurado aderir a um novo hábito alimentar. A necessidade desse grupo de uma dieta rica em carboidratos – relevante para atletas e praticantes de atividade física por disponibilizar substrato para melhor síntese de glicogênio – acaba por levar muitos indivíduos a adotarem uma dieta vegetariana, dentre outros motivos<sup>1</sup>.

## QUADRO 38.1

### Classificação dos tipos de dietas vegetarianas.

- Semivegetariana: evitam-se alguns, mas não todos os alimentos de origem animal (carnes vermelhas, aves, peixes, ovos, leite e laticínios). Na maioria das vezes, as carnes vermelhas são evitadas ou consumidas em quantidades limitadas. Porém, alguns autores não consideram a inclusão esporádica de carne como uma dieta semivegetariana
- Lacto-ovovegetariana: incluem-se leite, laticínios e ovos. Evitam-se carne vermelha, frango, peixe e frutos do mar
- Ovovegetariana: incluem-se ovos, mas excluem-se leite e laticínios, carnes vermelhas, frango, peixe e frutos do mar
- Lactovegetariana: incluem-se laticínios, mas excluem-se ovos e outros alimentos de origem animal
- Vegana: excluem-se todos os alimentos de origem animal, incluindo leite e laticínios, ovos, carnes vermelhas, frango, peixe e frutos do mar
- Macrobiótica: exclui-se a maioria dos alimentos de origem animal e enfatizam-se alimentos orgânicos não processados

Adaptado de Barr e Rideout<sup>1</sup>.

Em 2007, Fontana *et al.*<sup>15</sup> avaliaram os efeitos a longo prazo do consumo de uma dieta vegana com baixos níveis de calorias e proteínas ou da prática regular de exercício de *endurance* nos fatores de risco cardiometabólicos. No estudo cruzado, os autores selecionaram: 21 indivíduos sedentários que consumiam dieta vegana pobre em calorias e proteínas por  $4,4 \pm 2,8$  anos; 21 indivíduos que praticavam corrida de *endurance* e consumiam dietas tipicamente ocidentais; e 21 indivíduos-controle sedentários que consumiam dietas ocidentais. Os resultados indicaram que o IMC foi menor nos grupos de corredores ( $21,2 \pm 1,6$  kg/m<sup>2</sup>) e de indivíduos com dieta vegana ( $21,3 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup>) do que no grupo-controle ( $26,5 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup>). As concentrações plasmáticas de lipídios, lipoproteínas, glicose, insulina e pro-teína C reativa foram menores no grupo vegano e de corredores do que no grupo-controle. Os valores de pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, foram menores no grupo vegano do que nos outros dois grupos, sendo diretamente associados ao consumo de sódio e inversamente associados ao consumo de potássio e fibras. Assim, os autores concluíram que tanto o consumo de dietas vegetarianas com baixos teores de calorias e proteínas como a prática regular de atividade física estão associados a menores fatores de risco cardiometabólicos, sendo que a dieta vegetariana promove benefícios adicionais à

pressão arterial<sup>15</sup>.

Em geral, existem poucas evidências de que haja diferenças entre o rendimento esportivo de vegetarianos e onívoros, desde que as dietas sejam adequadas, porém, mais dados são necessários. Estudo observacional de atletas vegetarianos e não vegetarianos<sup>11</sup> e de praticantes de atividade física idosos vegetarianos de longa data e não vegetarianos<sup>12</sup> não encontrou diferenças no rendimento ou nas variáveis antropométricas<sup>11,12</sup>, metabólicas (incluindo capacidade aeróbica e anaeróbica), força, função pulmonar e níveis séricos de proteína e hemoglobina<sup>11,12</sup>. Esses resultados corroboram os apresentados por outras três pesquisas de intervenção<sup>16-18</sup>.

## ► A posição da American Dietetic Association e do American College of Sports Medicine

Segundo a American Dietetic Association (ADA), dietas vegetarianas bem planejadas são saudáveis, nutricionalmente adequadas e proporcionam benefícios à saúde na prevenção e no tratamento de certas doenças. A posição da ADA em relação às dietas vegetarianas também afirma que estas, quando adequadamente elaboradas, podem oferecer benefícios a indivíduos em todos os estágios do ciclo de vida, incluindo gestação, lactação, infância e adolescência, e a atletas<sup>19,20</sup>. Dentre os benefícios nutricionais que as dietas vegetarianas oferecem, estão baixa ingestão de gordura saturada e colesterol e alta ingestão de carboidratos, fibras dietéticas, magnésio, potássio, folato, antioxidantes (como as vitaminas C e E) e fitoquímicos – estes fatores podem estar associados à redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas. Uma revisão baseada em evidências mostrou que uma dieta vegetariana está associada a menor risco de morte por doença cardíaca isquêmica. Vegetarianos parecem ter menores níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*), menor pressão arterial e menores taxas de hipertensão arterial e diabetes tipo 2 quando comparados com os onívoros<sup>19</sup>. Também, vegetarianos tendem a ter menor IMC e menores taxas de câncer<sup>19</sup>.

Porém, é importante ressaltar que uma dieta vegetariana desequilibrada ou restritiva, particularmente em situações de altas demandas metabólicas (como durante o exercício), pode provocar deficiências nutricionais significativas<sup>20</sup>. Um artigo de revisão da ADA cita nutrientes-chave para vegetarianos, entre os quais estariam os ácidos graxos ômega-3, ferro, zinco, iodo, cálcio, além das vitaminas D e B<sub>12</sub><sup>19</sup>. Em alguns casos, suplementos ou alimentos fortificados poderiam fornecer quantidades adequadas de nutrientes importantes.

A variabilidade das práticas dietéticas entre vegetarianos faz a avaliação nutricional individualizada essencial para avaliar a adequação da dieta. Em adição à avaliação nutricional adequada, nutricionistas podem também exercer um papel-chave na educação de vegetarianos sobre fontes de nutrientes específicos, aquisição dos alimentos, formas de preparação e modificações dietéticas para atingir suas necessidades<sup>19</sup>.

A posição da ADA e do American College of Sports Medicine (ACSM) sobre nutrição e *performance* afirma que uma boa nutrição melhora a atividade física, o rendimento esportivo e a recuperação após o exercício<sup>21</sup>. Em 2009, o posicionamento da ADA e do ACSM reforçou que a orientação nutricional para dietas vegetarianas da ADA de 2003 também serviria para atletas vegetarianos, pois esta orientação oferece considerações adicionais para vegetarianos fisicamente ativos<sup>21</sup>. Segundo a ADA e o ACSM, dietas vegetarianas bem planejadas parecem atender às necessidades de um bom rendimento esportivo, mas estudos com esta população são limitados<sup>22,23</sup>.



Dietas baseadas em vegetais e ricas em fibras podem reduzir a disponibilidade de energia; assim, o monitoramento do peso e da composição corporal seria a melhor forma de avaliar se a energia necessária estaria sendo alcançada. Alguns indivíduos, especialmente mulheres, podem adotar a dieta vegetariana como meio de evitar a carne vermelha e/ou restringir a ingestão energética com o objetivo de redução de peso ou percentual de gordura, o que favorece algumas modalidades esportivas. Ocasionalmente, essa conduta pode ser um alerta para um possível distúrbio alimentar e aumentar o risco de tríade da mulher atleta, que será abordada ao final do capítulo<sup>24,25</sup>. Frente a essas possibilidades, treinadores e profissionais de saúde devem estar atentos quando um atleta adotar o vegetarianismo, para assegurar a manutenção do peso adequado<sup>21</sup>.

## ► Vegetarianismo e rendimento esportivo

Em 1999, Nieman<sup>26</sup> concluiu, em sua revisão, que uma dieta vegetariana não proporcionaria benefício ou malefício ao rendimento esportivo. No entanto, grande parte da literatura disponível naquele tempo era limitada a comparações transversais entre vegetarianos e onívoros (em vários casos, os indivíduos destes estudos não eram atletas); as intervenções eram feitas em períodos curtos e/ou os estudos eram pequenos, oferecendo poucas bases científicas para identificar as diferenças.

Desde aquela época, poucos ensaios bem controlados foram realizados para avaliar o efeito de uma dieta vegetariana no desempenho físico de atletas. A associação entre o vegetarianismo e os efeitos benéficos ou prejudiciais no rendimento atlético tem sido pesquisada em alguns estudos de revisão mais recentes<sup>1,13,14</sup>.

Pesquisas experimentais em humanos indicam que vegetarianos e onívoros apresentam capacidade aeróbica semelhante. Quanto ao desempenho em atividades de força e potência, as pesquisas são escassas, mas também não apontam diferenças significativas. Outras revisões da literatura científica concluíram que dietas vegetarianas bem planejadas e variadas são perfeitamente compatíveis com uma boa *performance* atlética, alcançando as necessidades nutricionais desse público<sup>11,12,17,26-31</sup>.

O Quadro 38.2 mostra as pesquisas encontradas na literatura que avaliaram a influência das dietas vegetarianas sobre o desempenho de esportes de *endurance* e força. Existem mais pesquisas testando a capacidade aeróbica do que as que avaliaram a força muscular dos vegetarianos.

A dieta vegetariana parece não influenciar a função pulmonar e a resposta cardiorrespiratória no exercício submáximo de atletas de ambos os sexos<sup>11,12,16,17,26</sup>.

Dois estudos analisaram o efeito de uma dieta vegetariana na resposta ao treinamento de resistência<sup>29,31</sup>. Observou-se que os adultos idosos alimentados com dieta lacto-ovovegetariana (LOV) não tiveram hipertrofia muscular com o treinamento de contrarresistência<sup>32,33</sup>, ao passo que outros estudos mostraram que aqueles que consomem dieta onívora selecionada responderam com aumento de massa muscular<sup>32</sup>. Assim, Campbell *et al.*<sup>32</sup> compararam os efeitos de dietas onívora ou LOV durante 12 semanas de treinamento resistido em homens idosos. Ganhos de força foram notados em ambos os grupos e, apesar de a tendência da porcentagem ser maior na dieta onívora, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas<sup>32</sup>. Embora esse estudo sugira que uma dieta à base de carne ofereça efeitos benéficos, não podem ser tiradas conclusões

claras porque as dietas do estudo não foram bem controladas: homens consumindo a dieta LOV tenderam a diminuir sua ingestão energética e proteica, o que pode ter contribuído para a perda de massa muscular observada no grupo. Um estudo posterior do mesmo grupo de pesquisa<sup>29</sup> foi realizado com 21 homens que consumiam dieta LOV, mas houve um controle da dieta e suplementação de 0,6 g de proteína/kg de peso corporal por dia com alimentos à base de soja ou de carne. O consumo calórico e proteico foi semelhante entre o grupo suplementado com soja e o com carne. Após 12 semanas de treinamento de contrarresistência, ambos os grupos apresentaram aumento da força muscular, sugerindo que a fonte de proteína não influenciou a resposta ao treinamento quando o aporte energético e proteico foi semelhante entre os grupos<sup>29</sup>. Esses resultados corroboram os encontrados anteriormente por Hanne *et al.*<sup>11</sup>.

## QUADRO 38.2

### Resumo dos resultados das pesquisas experimentais de dietas lacto-ovovegetarianas.

Autores	Ano	População	Atividade	Dieta	Resultados*
Hanne <i>et al.</i> <sup>11</sup>	1986	Adultos	END e FOR	LOV	Sem diferença significativa
Nieman <i>et al.</i> <sup>27</sup>	1988	Adultos	END	LOV	Sem diferença significativa
Nieman <i>et al.</i> <sup>12</sup>	1989	Adultos	END	LOV	Sem diferença significativa
Richter <i>et al.</i> <sup>17</sup>	1991	Adultos	END	LOV	Sem diferença significativa
Raben <i>et al.</i> <sup>18</sup>	1992	Adultos	END	LOV	Sem diferença significativa
Eisinger <i>et al.</i> <sup>28</sup>	1994	Adultos	END	LOV	Sem diferença significativa
Campbell <i>et al.</i> <sup>29</sup>	1999	Idosos	FOR	LOV	Sem diferença significativa
Hebbelinck <i>et al.</i> <sup>30</sup>	1999	Jovens e adultos	END e FOR	LOV	Grupo LOV com maior capacidade aeróbica e menor força muscular**
Haub <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2002	Adultos	FOR	LOV	Sem diferença significativa

\* Referentes aos resultados em testes de força e/ou capacidade aeróbica. \*\* Em alguns dos grupos analisados. END = *endurance* (resistência)

Entre as pesquisas analisadas, apenas uma encontrou diferenças na capacidade aeróbica e em testes de potência, tendo testado crianças, adolescentes e adultos vegetarianos<sup>30</sup>. Os adolescentes e adultos mostraram melhores resultados no teste cardiorrespiratório, mas os adolescentes obtiveram valores menores nos testes de força e potência. Entretanto, é importante destacar que esse estudo não utilizou um grupo-controle de onívoros, sendo os resultados comparados com valores de referência indicados por pesquisas anteriores<sup>30</sup>. Segundo Ferreira *et al.*<sup>14</sup>, a falta de grupo-controle talvez possa ter ocasionado resultados divergentes dos demais estudos citados.

A partir dos resultados das pesquisas citadas conclui-se que a capacidade aeróbica não parece ser alterada pela adoção de uma dieta vegetariana, desde que esta atenda às necessidades nutricionais do atleta. Assim sendo, uma dieta vegetariana variada e equilibrada parece ser adequada ao desempenho atlético em modalidades esportivas com predominância no sistema oxidativo. Frente aos poucos dados científicos sobre a força muscular, fazem-se necessários mais estudos sobre o assunto<sup>14</sup>.

## ► Considerações sobre atletas vegetarianos

Segundo a ADA e alguns autores, dietas vegetarianas bem planejadas e variadas podem atender às necessidades nutricionais dos atletas<sup>13,19,26</sup>. Normalmente, essas dietas são ricas em carboidratos, ácidos graxos ômega-6, fibras, carotenoides, ácido fólico, vitamina C, vitamina E e magnésio e relativamente pobres em proteínas, ácidos graxos ômega-3, retinol, vitamina B<sub>12</sub> e zinco. Os veganos, particularmente, podem ter baixo consumo de vitamina B<sub>12</sub> e cálcio<sup>7</sup>. Alguns estudos citam que apesar das alegações de que dietas vegetarianas bem planejadas propiciam a boa saúde e o bom rendimento do desportista, isto continua sendo questionado e certas observações para atletas vegetarianos devem ser feitas<sup>1,13</sup>.

## ■ Recomendações nutricionais gerais – American Dietetic Association e American College of Sports Medicine

Apesar de muitos atletas vegetarianos alcançarem ou excederem as recomendações de ingestão diária de proteínas, suas dietas oferecem menos proteínas que as não vegetarianas<sup>34</sup>. Desse modo, alguns indivíduos podem precisar de mais proteínas para alcançar as requisições para treinamento e competição<sup>35</sup>. A qualidade da proteína é uma preocupação potencial para indivíduos que evitam todas as proteínas animais, como a de leite e carnes (veganos). Essas dietas podem ser pobres em lisina, treonina, triptofano ou metionina<sup>34</sup>. Como as proteínas de origem vegetal têm menor digestibilidade que as de origem animal, recomenda-se aumento de 10% na ingestão de proteínas para indivíduos vegetarianos<sup>35</sup>. Portanto, as recomendações de proteína para atletas vegetarianos seriam de aproximadamente 1,3 a 1,8 g/kg de peso corporal por dia<sup>19</sup>. Vegetarianos com ingestão energética relativamente baixa deveriam escolher alimentos adequados para assegurar que a ingestão proteica atinja as recomendações<sup>21</sup>.

Atletas vegetarianos podem estar em risco de baixa ingestão de energia, gordura, vitamina B<sub>12</sub>, riboflavina e vitamina D, cálcio, ferro e zinco, o qual está prontamente disponível em proteínas de

origem animal. Atletas vegetarianos, especialmente mulheres, podem sofrer maior risco de desenvolver deficiência de ferro ou anemia. Uma rotina de monitoramento do *status* de ferro é recomendada para atletas vegetarianos, especialmente em períodos de rápido crescimento (adolescência e gestação). Dietas muito hipocalóricas ou abstinência total de proteína animal podem levar à deficiência de ácidos graxos essenciais. Nutricionistas esportivos devem educar os novos atletas vegetarianos com boas fontes alimentares para seus cardápios, forma de cocção e local de aquisição dos alimentos, especialmente uma combinação de vegetais que ofereçam proteínas de boa qualidade e fontes alimentares aceitáveis (p. ex., laticínios e ovos), assim como alimentos ricos ou fortificados com nutrientes-chave (p. ex., vitaminas D e B<sub>12</sub>, riboflavina, ferro, cálcio e zinco)<sup>19</sup>.

## ■ Energia e macronutrientes em dietas vegetarianas

Necessidades energéticas de atletas vegetarianos, de alta *performance* ou não, podem variar e depender do tamanho e da composição corporal, do gênero, da intensidade e duração do treinamento e do tipo de atividade. Estimada a necessidade calórica diária, fica fácil a elaboração do cardápio e a orientação dos atletas quanto à escolha de alimentos. Esse cálculo pode ser obtido primariamente por meio da taxa metabólica basal somada ao gasto estimado com a prática da atividade física<sup>36</sup>.

De acordo com o posicionamento do ACSM<sup>36</sup>, uma baixa ingestão calórica pode resultar em perda de massa muscular, distúrbios no ciclo menstrual, perda de massa óssea e aumento do risco de desenvolvimento de fadiga e lesões. Ainda segundo a entidade, a ingestão calórica por atletas de resistência deve ser entre 3.000 e 5.000 kcal/dia, sendo 60 a 70% da ingestão calórica diária total sob a forma de carboidratos<sup>26</sup>. Atletas de força em geral necessitam de, ao menos, 50 kcal/kg/dia, o que representa 3.500 kcal/dia para um indivíduo de 70 kg. Isso reforça a exigência de um controle ideal de praticantes de atividade física e atletas adeptos do vegetarianismo. Um método fácil para garantir que a ingestão calórica esteja de acordo com a demanda energética é o controle frequente do peso e da composição corporal desses atletas<sup>36</sup>.

### Proteínas

Segundo a literatura, vegetarianos apresentam menor ingestão de proteínas que os onívoros<sup>19,37,38</sup>. As recomendações variam de 1,2 a 1,4 g de proteína/kg de peso corporal por dia para atletas de resistência e mínimo de 1,7 g de proteína/kg de peso corporal por dia para atletas de força, particularmente para aqueles em estágio inicial de treinamento<sup>36</sup>. No entanto, segundo algumas evidências, praticantes de atividade física poderiam seguir a recomendação da ADA de 0,8 g de proteína/kg de peso corporal por dia<sup>39</sup>. Para atletas de força vegetarianos, Nieman<sup>16</sup> sugere consumo diário de 1,4 a 1,8 g de proteína/kg de peso corporal e Kleiner e Greenwood-Robinson<sup>40</sup> sugerem que os veganos precisariam de 2 g de proteína/kg de peso corporal por dia.

Embora as dietas vegetarianas sejam mais pobres em proteínas totais, a ingestão de proteínas por lacto-ovovegetarianos parece ser adequada. Para aqueles indivíduos vegetarianos que consomem lácteos ou ovos e complementam seus cardápios com alimentos vegetais de alta qualidade, não há necessidade de recomendações específicas para ingestão de proteínas<sup>39</sup>. Entretanto, a questão da qualidade da proteína foi reconhecida como potencial preocupação para indivíduos que evitam alimentos de origem animal<sup>1</sup>.

Porém, segundo o Institute of Medicine (IOM), deve-se dar especial atenção aos veganos, pois

as proteínas vegetais podem ser pobres em lisina, treonina, triptofano ou aminoácidos sulfurados<sup>39</sup>. O IOM desenvolveu um escore-padrão, o qual indica as quantidades de aminoácidos que deveriam estar presentes por grama de proteína total para atender às *recommended dietary allowances* (RDA) para aminoácidos essenciais (quando a ingestão proteica é igual às RDA). A composição de aminoácidos essenciais de várias fontes proteicas está comparada com o escore-padrão no Quadro 38.3<sup>39</sup>, a qual demonstra que proteínas animais contêm aminoácidos essenciais em quantidades acima do especificado pelo escore-padrão e que isto também ocorre com algumas proteínas vegetais, como as de leguminosas. Também, proteínas de origem vegetal contêm teores adequados de treonina, triptofano e aminoácidos sulfurados e algumas são pobres em lisina. Logo, uma dieta vegana atingiria, mas não excederia as RDA para proteína se fosse baseada em leguminosas, que estão acima das RDA para lisina.

Recentemente, Venderley e Campbell<sup>13</sup> também afirmaram que atletas vegetarianos podem encontrar suas necessidades proteicas predominante ou exclusivamente em fontes vegetais, quando uma variedade destes alimentos é consumida diariamente e o aporte energético é suficiente.

Carboidratos

O carboidrato é um nutriente fundamental para o bom rendimento esportivo<sup>21</sup> e deve representar a maior porção da dieta de atletas, já que numerosos estudos concluíram que um aumento na ingestão de carboidratos pode melhorar a capacidade para executar exercícios e uma dieta pobre em carboidratos pode prejudicar a *performance*<sup>41</sup>. Dietas baseadas em alimentos vegetais podem conter altos teores de carboidratos<sup>19</sup> e a dieta vegetariana pode oferecer quantidades adequadas de carboidratos para atender o gasto calórico, atingindo a recomendação de 6 a 10 g de carboidratos/kg de peso corporal por dia para manter adequados a glicemia e os estoques de glicogênio muscular<sup>21</sup>. Segundo alguns autores, ao garantir uma boa ingestão de carboidrato, uma dieta vegetariana poderia beneficiar os atletas envolvidos em esportes de resistência, como corrida de longa distância<sup>1</sup>.

QUADRO 38.3

Comparação do teor de aminoácidos essenciais de fontes proteicas com o escore-padrão para lisina, treonina, triptofano e aminoácidos sulfurados (Food and Nutrition Board/Institute of Medicine).

Aminoácidos essenciais (mg/g de proteína)				
Fonte proteica	Lisina	Treonina	Triptofano	Aminoácidos sulfurados
Padrão*	51	27	7	25
Carne vermelha	83	44	11	37
Ovo	70	49	16	56
Trigo	28	30	13	39



Arroz integral	38	37	13	35
Amêndoas	29	32	15	25
Grão-de-bico	67	37	10	28
Grãos de soja	63	41	14	28

O padrão do Food and Nutrition Board/Institute of Medicine<sup>39</sup> representa os miligramas de um aminoácido essencial que deveria estar presente por grama de proteína na dieta para satisfazer a dose diária recomendada para o aminoácido essencial quando a ingestão de proteína total é igual à recomendada. É adequado para uso em indivíduos acima de 1 ano de idade. Adaptado de Barr e Rideout<sup>1</sup>.

## ■ Micronutrientes

### Ferro

Muitos estudos demonstram que a ingestão total de ferro dos vegetarianos é igual ou maior do que a de onívoros, ao passo que poucos estudos relatam menor ingestão de ferro entre vegetarianos<sup>37,38</sup>. Os possíveis efeitos adversos da dieta vegetariana sobre os níveis de ferro baseiam-se na biodisponibilidade do mineral de origem vegetal e não na quantidade total presente na dieta<sup>13</sup>, já que sua ingestão total não indica uma quantidade de ferro absorvível (que é influenciada pela sua forma química e pela presença de outros fatores dietéticos, que podem aumentar ou inibir sua absorção)<sup>42</sup>.

O ferro heme representa cerca de 40% do ferro de carne, peixe e aves e é mais eficientemente absorvido (15 a 40% de absorção) que o ferro não heme (1 a 15% de absorção), que inclui o ferro remanescente em carnes, peixe e frango e de outros alimentos<sup>42</sup>. Por definição, dietas vegetarianas não contêm ferro heme, ao passo que dietas com quantidades substanciais de carnes vermelhas fornecem cerca de 10 a 12% do total de ferro na forma heme. Dietas semivegetarianas, contendo frango ou peixe, fornecem menos quantidade de ferro heme, proporcionalmente à menor quantidade total de ferro nestes alimentos.

Pode-se aumentar a absorção de ferro não heme pela vitamina C e, possivelmente, retinol e carotenoides, e inibi-la pelo ácido fítico (presente em grãos integrais, leguminosas, lentilhas e nozes) e por alguns polifenóis (de chá, café, vinhos tintos e proteína de soja), além de sais de cálcio e fósforo. Com base nessas considerações, a ingestão de ferro recomendada para os vegetarianos foi aumentada em 80% para compensar a redução da biodisponibilidade de ferro na dieta vegetariana<sup>43</sup>. As RDA para homens e mulheres vegetarianos adultos em idade reprodutiva são de 14 mg/dia e 32 mg/dia, respectivamente<sup>43</sup>. A maioria dos estudos indica que a prevalência



de anemia ferropriva entre vegetarianos e onívoros é similar<sup>38</sup>. Porém, poucos estudos têm avaliado o estado de ferro de atletas vegetarianos.

Wells *et al.*<sup>44</sup> avaliaram a hipótese de que homens idosos consumindo dieta lacto-ovovegetariana pudessem apresentar baixos níveis de ferro quando comparados com homens idosos que consumiam dieta contendo carne vermelha durante um período de treino de resistência. No total, 21 homens saudáveis com idade entre 59 e 78 anos e IMC entre 24 e 33 kg/m<sup>2</sup> foram selecionados para consumir uma dieta vegetariana por 2 semanas. Após esse período, os homens foram divididos em dois grupos: um consumiu uma dieta contendo carne vermelha (n = 11) e outro, uma dieta vegetariana (n = 10) por 12 semanas. Essa intervenção dietética foi associada à prática de exercício de resistência 3 vezes/semana. Os autores analisaram os níveis séricos de ferritina, ferro, saturação de transferrina, receptores de transferrina, capacidade total de ligação do ferro e outras variáveis hematológicas, além de avaliarem o consumo de nutrientes específicos e estimarem a biodisponibilidade do ferro em três momentos diferentes (início, após 5 semanas e após 12 semanas). Pelos resultados, os autores puderam observar que não houve diferenças no consumo total de ferro entre os dois grupos, apesar de o grupo com carne vermelha apresentar um consumo três a quatro vezes maior de ferro biodisponível. Os níveis séricos de ferro, a capacidade total de ligação do ferro, a saturação de transferrina e os receptores de transferrina não foram significativamente diferentes entre os grupos, nem mostraram alterações durante o período de acompanhamento. Entretanto, o consumo de carne vermelha foi associado a maiores concentrações de hemoglobina e hematócrito. Apesar dessas diferenças, os autores concluíram que homens idosos que consomem dietas vegetarianas ou com carne vermelha durante a prática de exercício de resistência apresentam um perfil hematológico dentro dos limites clínicos normais<sup>44</sup>.

É possível que os resultados sejam semelhantes aos de vegetarianos e onívoros ativos; no entanto, uma vez que determinados tipos de atividade física podem aumentar as perdas de ferro no atleta (p. ex., perda de sangue gastrointestinal; hematúria pela hemólise causada pelo impacto contra o solo em corredores)<sup>43</sup>, a tendência de um estado subótimo de ferro para vegetarianos pode estar exacerbada entre os atletas vegetarianos<sup>1</sup>.

Durante o exercício máximo, o transporte de oxigênio para o músculo é um fator limitante para o rendimento aeróbico. Logo, maiores concentrações de hemoglobina estão associadas ao melhor transporte de oxigênio e melhor *performance* aeróbica. Os efeitos benéficos do aumento da hemoglobina dentro da normalidade têm sido claramente demonstrados por estudos sobre *doping*, com sangue ou eritropoetina<sup>45</sup>. Isso foi ilustrado pelo efeito de reinfusão de 900 mL de sangue em um estudo duplo-cego controlado com corredores de elite<sup>46</sup>, em que a concentração de hemoglobina aumentou significativamente de 15,7 para 16,7 g/100 mL, sendo associado a elevação de 34% no tempo da corrida em esteira. O inverso também é verdadeiro: baixos níveis de hemoglobina estão associados à redução do transporte de oxigênio e, portanto, desempenho aeróbio prejudicado.

Está bem estabelecido que a anemia clínica interfere no desempenho do exercício, mas parece que a hemoglobina, mesmo reduzida dentro dos níveis normais, pode afetar negativamente o desempenho. Por exemplo, a retirada de sangue foi utilizada para diminuir a concentração de hemoglobina em 18 g/L em cinco homens e cinco mulheres. O procedimento não resultou em anemia clínica, mas foi associado à diminuição de 14% no rendimento de *endurance*<sup>45</sup>. Existem controvérsias referentes ao desempenho do exercício prejudicado em indivíduos com deficiência de ferro não anêmicos<sup>47</sup>. Alguns estudos encontraram que o fornecimento de suplementos de ferro

para esse grupo é benéfico ao desempenho<sup>48</sup>, enquanto outros acharam desnecessário<sup>49</sup>.

Contudo, atletas vegetarianos e onívoros devem consumir ferro suficiente para prevenir a deficiência, o que irá afetar negativamente o desempenho<sup>13</sup>.

## Vitamina B<sub>12</sub>

A vitamina B<sub>12</sub> é essencial para o funcionamento normal do metabolismo de todas as células, especialmente aquelas de trato gastrointestinal, medula óssea e tecido nervoso. É uma molécula extremamente grande, com alto peso molecular e não é solúvel nas membranas celulares dos enterócitos. Para que essa vitamina consiga atravessar essas membranas, precisa de um transportador – o fator intrínseco, que é uma proteína secretada pela mucosa gástrica. Portanto, a ausência de síntese dessa proteína ou insuficiência gástrica podem estar associadas a situações de deficiência de vitamina B<sub>12</sub><sup>50</sup>.

A principal fonte dietética de vitamina B<sub>12</sub> é a carne vermelha; assim, vegetarianos que excluem todos os alimentos de origem animal (veganos) não ingerem fontes significativas de vitamina B<sub>12</sub>, exceto se usarem alimentos fortificados ou suplementos alimentares. A deficiência pode levar à anemia macrocítica que, da mesma forma que outras anemias, está associada à redução do transporte de oxigênio, com consequente prejuízo ao rendimento esportivo. Outro fator sobre a deficiência da vitamina B<sub>12</sub> em vegetarianos é que a anemia macrocítica pode estar mascarada por uma elevada ingestão de folato – fato esperado em vegetarianos que tenham o consumo moderado ou elevado de frutas, vegetais, leguminosas e grãos integrais ou enriquecidos<sup>1</sup>.

Vegetarianos restritos e de longa data têm maior suscetibilidade à deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e apresentam menores concentrações séricas de B<sub>12</sub> que LOV ou indivíduos que ocasionalmente consomem carne<sup>51</sup>. Assim, atletas vegetarianos restritos necessitam incluir a vitamina B<sub>12</sub> sintética, na forma de suplementos ou de alimentos fortificados com o objetivo de alcançar a recomendação de ingestão diária desta vitamina<sup>1</sup>.

O diagnóstico da deficiência de B<sub>12</sub> deve ser feito por exames laboratoriais. Os adultos veganos podem optar por realizar a suplementação de acordo com os valores encontrados nos exames, mas é mais prudente manter um esquema de suplementação regular, que pode ser com injeção, comprimidos, ou alimentos fortificados pela indústria, sempre com a supervisão de um profissional capacitado<sup>6</sup>.

## Antioxidantes

Exercícios, principalmente os de alta intensidade e de longa duração, podem levar ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e do estresse oxidativo<sup>52,53</sup>. O estresse oxidativo pode contribuir para a peroxidação lipídica, que por sua vez afeta a fluidez e a integridade da membrana, além de alterar proteínas e o ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), afetando a função celular<sup>53</sup>. Essas alterações celulares podem contribuir para o dano e a dor muscular e afetar a recuperação de lesão muscular após o exercício. Assim, é concebível que as necessidades de antioxidantes dos atletas possam ser maiores do que as de sedentários.

As dietas vegetarianas, que normalmente contêm maiores quantidades de antioxidantes, como vitamina E, vitamina C e betacaroteno, podem proporcionar maior proteção do que as dietas onívoras contra o estresse oxidativo induzido pelo exercício<sup>1,13</sup>.

Vegetarianos têm maiores concentrações plasmáticas de vitamina C e de caroteno que onívoros. Entre cinco estudos que relataram a concentração plasmática de vitamina E, dois encontraram níveis mais elevados em vegetarianos e três descobriram que os níveis foram

semelhantes entre os grupos. Embora os dados disponíveis sugiram que os vegetarianos têm capacidade antioxidante superior à dos onívoros, tais dados referentes aos atletas vegetarianos não foram encontrados<sup>54</sup>. Entretanto, em 2007, Haldar *et al.*<sup>55</sup> avaliaram os efeitos de uma dieta antioxidante e variações no consumo alimentar nos níveis sanguíneos de antioxidantes em 31 indivíduos vegetarianos e 58 onívoros. Para tanto, os autores analisaram os níveis plasmáticos de vitaminas antioxidantes, carotenoides, ácido úrico e a atividade das enzimas glutathione peroxidase, superóxido dismutase e glutathione S-transferase e os níveis de glutathione reduzida nos eritrócitos. Os resultados indicaram que os indivíduos vegetarianos apresentaram níveis plasmáticos 15% maiores de carotenoides comparados com os onívoros, incluindo luteína,  $\alpha$ -criptoxantina, licopeno e  $\alpha$  e betacaroteno. Para os outros antioxidantes, não foram observadas diferenças entre os dois grupos.

Como descrito por Clarkson e Thompson<sup>53</sup>, estudos têm sugerido que doses de suplementos de vitamina C entre 200 mg e 3 g parecem reduzir a dor muscular após o exercício. Mas não há dados sobre a diferença da suplementação entre vegetarianos e onívoros em relação à suplementação e à dor pós-exercício.

Quanto ao desempenho da força ou da resistência, Clarkson e Thompson<sup>53</sup> concluíram que a maioria dos estudos bem controlados não relatou efeitos benéficos da suplementação. Vários estudos também concluíram que a suplementação de vitamina E não teria efeitos benéficos na capacidade aeróbica ou resistência, mesmo a longo prazo<sup>52,53</sup>.

Os dados da literatura não indicam se os atletas vegetarianos experimentariam menor dano oxidativo que os onívoros, porque as doses de suplemento associadas à proteção antioxidante nesses estudos foram consideravelmente maiores que as doses habituais ingeridas. Deve-se salientar que não há consenso se o aumento do estresse oxidativo que ocorre com o exercício é prejudicial e pode levar a danos musculares e comprometer a recuperação, ou se pode ser necessário para a adaptação muscular<sup>52</sup>. Evidências sugerem que os radicais livres possam servir como agentes de sinalização que estimulam a adaptação<sup>56</sup>.

## Creatina

A creatina é um composto contendo nitrogênio, encontrado em carne, peixe e aves, e a dieta onívora típica fornece cerca de 1 g/dia; assim, é importante destacar que indivíduos vegetarianos podem apresentar dificuldades em obter creatina por meio da dieta. A creatina é também sintetizada endogenamente, a uma taxa de cerca de 1 g/dia a partir de arginina, glicina e metionina, no fígado, nos rins e no pâncreas. A maioria da creatina corporal é encontrada no músculo, principalmente sob a forma de fosfocreatina, e serve como um local de armazenamento temporário para o trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*)<sup>57</sup>.

Durante o exercício, a fosfocreatina é dividida para sintetizar creatina e ATP, que por sua vez é usado para abastecer a contração muscular. Desse modo, maior concentração de creatina corporal poderia prolongar a intensidade supramáxima do exercício e/ou reduzir o tempo de recuperação entre episódios repetidos de exercício supramáximo. Por outro lado, sua depleção no músculo pode estar associada à fadiga durante o exercício<sup>40</sup>.

Durante a última década, muitos estudos avaliaram se a creatina serviria como auxílio ergogênico<sup>1</sup>, com a ingestão de doses diárias de 20 g durante 3 a 6 dias –, doses superiores às quantidades que poderiam ser fornecidas apenas por meio da dieta. No entanto, menor ingestão, 3 g/dia ao longo de um período mais longo (aproximadamente 4 semanas), parece aumentar os

níveis de creatina muscular de forma semelhante e alcançar os níveis de creatina, como poderia ocorrer em pessoas com consumo elevado de proteína<sup>57</sup>.

Poucos estudos têm sistematicamente comparado concentrações musculares de creatina entre vegetarianos e onívoros. Estoques de creatina muscular em vegetarianos são mais baixos do que em onívoros<sup>13</sup>. Em 2002, Lukaszuk *et al.*<sup>58</sup> observaram que a adoção de uma dieta vegetariana causou redução na concentração de creatina muscular. Esses autores ofereceram aleatoriamente a 26 homens saudáveis, que normalmente consumiam dieta onívora, uma dieta lacto-ovovegetariana, fornecendo 1,5 g de proteína/kg de peso corporal por dia ou uma dieta onívora, que era normocalórica e continha a mesma quantidade de proteína. Após 3 semanas, os níveis de creatina muscular total, fosfocreatina e creatina livre encontravam-se inalterados no grupo da dieta onívora, enquanto reduções significativas de creatina livre e total foram observadas no grupo da dieta lacto-ovovegetariana<sup>58</sup>.

Shomrat *et al.*<sup>59</sup> suplementaram sete vegetarianos e nove onívoros com 21 g/dia de creatina durante 1 semana e avaliaram o desempenho anaeróbico antes e depois da suplementação. Ambos os grupos tiveram aumento no desempenho anaeróbico. A melhora tendeu a ser maior em vegetarianos, mas a diferença entre os grupos não foi significativa<sup>59</sup>. No entanto, os dados de Burke *et al.*<sup>60</sup> sugeriram que os vegetarianos se beneficiariam mais da suplementação de creatina do que os onívoros, em um estudo duplo-cego com atletas recreacionais adultos, de ambos os sexos, sendo 18 vegetarianos e 24 onívoros e participando de um treinamento de 8 semanas. A suplementação consistiu em uma fase de sobrecarga de 7 dias, com 0,25 g de creatina/kg de peso corporal por dia (média de ingestão de 17 g/dia) e uma fase de 49 dias de manutenção com 0,0625 g de creatina/kg de peso corporal por dia (média de 4 g/dia). No início, o total de creatina intramuscular era significativamente menor em vegetarianos do que em onívoros. Os indivíduos que consumiram creatina tiveram um aumento significativo de creatina muscular, força, fibra muscular do tipo II e massa magra quando comparados com os atletas que consumiram o placebo. Além disso, comparados com os onívoros que tomaram creatina, os vegetarianos suplementados apresentaram aumento significativo de creatina muscular total e do desempenho. A mudança de creatina muscular total foi correlacionada com creatina muscular inicial, ou seja, maiores aumentos ocorreram nos indivíduos com níveis iniciais mais baixos, assim como quanto maior a mudança no nível de creatina muscular, maior o aumento da massa magra e do desempenho. Esses dados sugerem que atletas vegetarianos que praticam esportes que dependem do sistema ATP/fosfocreatina podem ter maiores benefícios com a suplementação de creatina que os onívoros<sup>60</sup>.

Em 2005, Lukaszuk *et al.*<sup>61</sup> examinaram os efeitos da suplementação de creatina na concentração plasmática de creatina de 26 homens saudáveis inicialmente onívoros, dos quais 12 receberam dieta LOV e 14, dieta onívora, antes da suplementação com creatina mono-hidratada (0,3 g/kg + 20 g de políose) ou uma dose equivalente de placebo (PL) por 5 dias. Os autores observaram que independentemente da dieta o grupo suplementado mostrou aumento significativo nas concentrações plasmáticas de creatina e que os atletas lacto-ovovegetarianos devem receber orientações nutricionais sobre os benefícios da suplementação com creatina, como o aumento de seus estoques de creatina muscular e, assim, das suas capacidades de ressíntese de ATP para níveis semelhantes aos dos onívoros.

Outro estudo comparou as mudanças no conteúdo de fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*) após o treino de resistência e a suplementação de creatina<sup>62</sup>.

Para tanto, 42 indivíduos que praticavam pelo menos 30 min diários de atividade física (caminhada, corrida ou ciclismo), de 3 a 5 vezes/semana, foram selecionados e divididos em grupos com diferentes doses de creatina: 0,25 g/kg de massa magra durante 7 dias; 0,06 g/kg de massa magra durante 49 dias (n = 22) ou placebo isocalórico (n = 20). Todos os indivíduos seguiram ainda um programa de atividade física por 8 semanas. Do total, 18 participantes foram classificados como vegetarianos (lacto-ovovegetarianos ou veganos, sendo 10 no grupo suplementado com creatina e 8 no grupo-placebo). Biopsias musculares foram realizadas antes e depois da intervenção, para análise do conteúdo de IGF-I. Os resultados indicaram que o exercício aumentou o conteúdo intramuscular de IGF-I em 67%, sendo o maior acúmulo para o grupo suplementado com creatina (+78%) do que para no grupo-placebo (+54%), porém, sem diferenças significativas entre vegetarianos e onívoros<sup>62</sup>.

Segundo Venderley e Campbell<sup>13</sup>, a suplementação de creatina fornece respostas ergogênicas em vegetarianos (atletas ou não), mas os dados sobre os efeitos ergogênicos na massa magra e no desempenho no exercício para os vegetarianos são limitados. Apesar das evidências dos efeitos fisiológicos positivos, os estudos ressaltam a necessidade de cautela em relação à creatina, pois embora casos de disfunção renal não tenham sido confirmados em estudos<sup>59,60</sup>, alguns autores concluem que o mais prudente é aguardar mais dados sobre a segurança a longo prazo antes que a suplementação de creatina possa ser aprovada para atletas, vegetarianos, ou outros.

## ► Outros aspectos

### ■ Função imunológica

A nutrição exerce um papel fundamental para a resposta imune e dados epidemiológicos sugerem que deficiências nutricionais alteram a imunocompetência e aumentam o risco de infecções. Richter *et al.*<sup>17</sup> demonstraram que o sistema imune de atletas que consomem uma dieta rica em proteína animal é similar ao de atletas que consomem dieta LOV.

A literatura é restrita quanto a pesquisas referentes ao impacto de dietas vegetarianas sobre a imunidade dos atletas; porém, segundo Fogelholm<sup>63</sup>, uma dieta isenta de carne parece não acarretar efeitos adversos na função imune. Entretanto, sabe-se que o treinamento exaustivo pode acarretar um impacto negativo sobre a função imunológica em atletas, independentemente do tipo de dieta, aumentando a suscetibilidade a infecções, como do trato respiratório superior<sup>29</sup>. Pesquisas sugerem que a suplementação de glutamina pode atenuar o quadro de imunossupressão pós-exercício<sup>64</sup>.

### ■ Tríade da mulher atleta

A tríade da mulher atleta é uma combinação de três condições que pode afetar mulheres atletas: transtornos alimentares, amenorreia e osteoporose<sup>65</sup>. Atletas que praticam esportes que enfatizam a magreza para melhorar o desempenho (p. ex., corrida de longa distância), a aparência (p. ex., nado sincronizado), ou para alcançar o peso específico da categoria (p. ex., remo peso leve e lutas) podem estar particularmente em risco para os transtornos incluídos na tríade. Além de seus programas de treinamento intenso, atletas em esportes com ênfase na magreza muitas vezes experimentam pressão para atingir e manter uma composição corporal específica. Isso pode



aumentar a sua vulnerabilidade aos transtornos alimentares e outras condições associadas à tríade<sup>66</sup>. Embora mais observada em mulheres, homens e meninos que participam de esportes com ênfase no tamanho e no peso, como lutas e fisiculturismo, também apresentam risco para o desenvolvimento de distúrbios alimentares associados à prática esportiva<sup>67</sup>.

As consequências da tríade da mulher atleta podem ser sérias: a curto prazo, associadas ao desempenho atlético e a longo prazo, à saúde reprodutiva e aos ossos. Entre os prejuízos à saúde, podem ocorrer fraturas por estresse, acidentes, perda óssea e infertilidade<sup>68</sup>. Uma recente metanálise de problemas alimentares confirmou que os atletas são mais propensos aos distúrbios alimentares do que os não atletas, assim como os atletas de elite que participam de esportes que requerem e/ou enfatizam a magreza teriam maior risco<sup>68</sup>. Sundgot-Borgen e Torstveit<sup>69</sup> relataram que a média de 13,5% de atletas de elite apresentava transtornos alimentares clínicos ou subclínicos. As mulheres foram mais afetadas que os homens (20% *versus* 8%) e os participantes de esportes estéticos foram mais acometidos que os de outros esportes.

Ainda que poucos estudos tenham examinado especificamente a possível associação entre o vegetarianismo e a tríade da mulher atleta, é possível que mulheres vegetarianas atletas tenham maior risco de apresentar os três componentes da tríade, apesar de mulheres atletas terem risco de desenvolvimento da síndrome. Logo, mulheres atletas e vegetarianas que pratiquem esportes que exijam o controle do peso corporal requerem maior atenção dos profissionais para que a tríade seja evitada.

## ■ Alterações hormonais

A intensidade, o volume e a recuperação do treinamento podem afetar a resposta hormonal ao exercício. Porém, o papel da dieta na concentração hormonal é menos compreendido<sup>70</sup>. Raben *et al.*<sup>18</sup> observaram que homens vegetarianos apresentavam concentrações de testosterona menores que os onívoros, apesar de ambas as dietas serem ricas em proteínas. Concentrações mais baixas de testosterona e androstenediona também podem ocorrer com o consumo de fitoestrógenos da soja, um alimento muito consumido por vegetarianos<sup>71</sup>. A dieta vegana pode estar associada à baixa ingestão de lipídios e ocasionar redução do IGF-I, um fator de crescimento liberado pelo fígado em resposta ao hormônio do crescimento. Estudo com mulheres vegetarianas encontrou redução nas concentrações plasmáticas de IGF-I<sup>72</sup>. Testosterona sérica e IGF-I são hormônios anabólicos e influenciam a expressão da força, por meio de mecanismos neurais e da síntese proteica. Alguns estudos sugerem que os baixos níveis desses hormônios poderiam exercer um efeito negativo na hipertrofia muscular e o desenvolvimento da força<sup>73</sup>. Apesar disso, Khalil *et al.*<sup>74</sup> mostraram que a suplementação com proteína vegetal (proteína de soja) proporcionou aumento significativamente maior dos níveis de IGF-I, quando comparada com a suplementação com proteína do leite, à base de caseína e proteínas do soro.

## ■ Rabdomiólise

Rabdomiólise é a decomposição rápida (*lise*) do músculo esquelético (*rhabdomyo*) devido a uma lesão no tecido muscular<sup>75</sup>; é uma doença rara, mas potencialmente fatal<sup>76</sup>. O dano muscular pode ser causado por lesão decorrente, por exemplo, de estresse físico, produtos químicos ou agentes biológicos. A lesão do músculo leva à liberação na corrente sanguínea de produtos resultantes da decomposição das células musculares danificadas, como a mioglobina, sendo nocivos para o rim



e podendo levar à insuficiência renal aguda. O tratamento baseia-se na administração de fluidos intravenosos e diálise ou hemofiltração, se necessário<sup>75,77</sup>.

A rabdomiólise induzida pelo exercício tem sido relatada em pacientes adultos após atividades extenuantes, tais como treinamento militar básico, levantamento de peso e maratona; no entanto em atletas previamente saudáveis, raramente é encontrada.

É uma condição caracterizada pela tríade clássica de mialgias, fraqueza muscular e urina escura após algum estresse por esforço, com ou sem estresse térmico concomitante<sup>78</sup>. Atletas com rabdomiólise geralmente sentem dor muscular tardia. O diagnóstico é feito por dosagem de níveis séricos de creatinocinase (CK, *creatine kinase*) e urinálise, sendo resultados positivos para níveis de CK iguais ou superiores a cinco vezes o normal ou se as tiras de teste de urina derem positivo para sangue. A mioglobina na urina ou no soro é mais definitiva, quando prontamente disponível<sup>76</sup>. Essa apresentação clássica, porém, não é vista na maioria dos pacientes, especialmente no início da doença, quando existem apenas queixas de mialgia ou fraqueza.

A rabdomiólise por esforço aguda é causada por uma lesão do músculo esquelético que resulta na liberação de mioglobina e outros conteúdos celulares para o sistema circulatório e tanto a leve quanto a moderada podem causar hipercalemia, hipernatremia, acidose láctica e hiperfosfatemia. Coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e síndrome compartimental também podem ocorrer. Dados recentes sugerem ser a rabdomiólise por esforço aguda mais comum e mais grave do que se acreditava. A intervenção precoce com hidratação agressiva e monitoramento de complicações metabólicas, renais ou hematológicas podem evitar lesões graves ou morte<sup>76</sup>.

O dano muscular induzido por exercício é comumente experimentado após a atividade física e vários estudos mostraram que a quantidade de proteína consumida na dieta parece afetar sua magnitude. Nesse sentido, algumas preocupações foram levantadas sobre atletas vegetarianos. Borrione *et al.*<sup>77</sup> relataram um caso de rabdomiólise induzida por exercício em um atleta vegetariano jovem que seguia uma dieta vegetariana e mal planejada. O atleta sofria de fraqueza progressiva e dores musculares intermitentes, particularmente nas pernas, mal-estar, taquicardia e náuseas. A CK do soro estava elevada e uma discreta alteração dos níveis das transaminases foi observada. O paciente foi hidratado por via intravenosa e recuperou-se completamente em 5 dias. A introdução de uma quantidade controlada de proteína na dieta permitiu que continuasse com sua atividade desportiva normalmente, sem qualquer problema muscular adicional.

O exercício físico envolve principalmente o sistema muscular e é essencial uma dieta equilibrada para garantir a demanda de energia e a resposta anabólica. Uma dieta vegetariana por si só não está associada a efeitos prejudiciais nos atletas, mas o consumo adequado de proteína deve ser alcançado por meio de um planejamento cuidadoso, com ênfase em alimentos proteicos de origem vegetal.

## ► Considerações finais

Até o momento, não existem estudos a longo prazo bem controlados avaliando os efeitos da dieta vegetariana no desempenho físico de atletas. Assim sendo, as conclusões devem ser estabelecidas com cautela, com a ressalva de que futuras pesquisas podem fornecer dados mais definitivos. Apesar de existirem vários atletas amadores e de elite vegetarianos, não são a maioria, fato que diminui o tamanho da população a ser estudada. Associado ao tamanho reduzido da população, os estudos em atletas encontram outro fator que dificulta sua execução: os treinamentos que, na

maioria das vezes, não podem ser alterados em função da pesquisa.

Outro fator que influencia a qualidade dos estudos com vegetarianos, assim como sua interpretação, é a grande variabilidade das dietas vegetarianas e onívoras, pois, dependendo dos alimentos excluídos ou não, haverá maior ou menor risco de deficiência nutricional, com consequente prejuízo no rendimento esportivo.

Entretanto, com base nos limitados dados existentes, algumas observações podem ser feitas:

- Não existem dados consistentes sobre os efeitos benéficos ou adversos do vegetarianismo ao desempenho
- Uma dieta vegetariana bem planejada e nutricionalmente adequada parece favorecer a boa saúde e o bom desempenho atlético
- Normalmente, dietas vegetarianas são ricas em carboidratos, fibras dietéticas, magnésio, potássio, folato, antioxidantes e fitoquímicos. Porém, deve-se ter um cuidado especial com a adequação de alguns nutrientes-chave, como cálcio, zinco, ferro e vitamina B<sub>12</sub>, pois a deficiência pode reduzir o rendimento esportivo. Os atletas vegetarianos podem ter maior risco para deficiência de ferro não anêmica, que pode prejudicar o desempenho. Assim, a avaliação periódica do estado de ferro deveria ser garantida a todos os atletas, especialmente às mulheres, independentemente do padrão alimentar
- Suplementos de ferro só devem ser prescritos em casos em que a deficiência foi detectada, ou a necessidade de ferro foi diagnosticada. O uso indiscriminado de suplementos de ferro pode causar desequilíbrios de outros nutrientes, como cobre e zinco, dentre outros riscos sérios do excesso de ferro à saúde
- É prudente para veganos incluírem alimentos fortificados com cálcio, ou fazerem uso da suplementação (quando se fizer necessário e com orientação e acompanhamento do nutricionista)
- Vegetarianos podem se beneficiar da ampla variedade de produtos fortificados pela indústria alimentícia e, por isso, nutricionistas também precisam estar atentos à leitura da rotulagem desses alimentos, a fim de melhor orientar este público
- Para otimizar o aproveitamento de cálcio pelos vegetarianos, é importante manter boa ingestão de vitamina D ou contato com o sol, utilizar prebióticos e alimentos que contenham fitoestrógenos e reduzir a ingestão de sal
- Proteínas de origem vegetal têm menor valor biológico devido aos aminoácidos limitantes, mas as pesquisas afirmam que se a ingestão de proteínas for adequada para atender às necessidades de todos os aminoácidos essenciais, tanto as proteínas de origem vegetal quanto as de origem animal parecem favorecer o bom treinamento e o desempenho esportivo. A ingestão de proteína por vegetarianos quase sempre é suficiente para atender a essas necessidades
- Os vegetarianos apresentam concentrações de creatina muscular menores que as de onívoros e isto pode afetar o desempenho de exercícios supramáximos. Como os efeitos benéficos da suplementação com creatina são inversamente relacionados às concentrações iniciais de creatina muscular, os vegetarianos se beneficiariam mais com a suplementação de creatina. No entanto, deve-se ter cautela, pois não existem dados consistentes garantindo a segurança à

saúde da suplementação de creatina por períodos longos

- Os treinadores devem estar cientes da possibilidade de que uma dieta vegetariana possa ser adotada como estratégia de controle de peso em alguns atletas. Se uma dieta vegetariana for acompanhada pela perda de peso injustificada, especialmente em atletas do sexo feminino, um possível transtorno alimentar deve ser investigado
- A função imunológica parece não ser afetada, mas são necessários mais estudos frente à grande variabilidade das dietas vegetarianas existentes
- Atletas vegetarianos podem mostrar menores níveis de hormônios anabólicos, como a testosterona e o IGF-I, o que poderia prejudicar o desenvolvimento da força e da hipertrofia musculares
- As pesquisas deveriam explorar mais a possibilidade de diferenças entre as defesas antioxidantes de atletas vegetarianos e onívoros.

Precisa-se de mais pesquisas referentes ao tema vegetarianismo no esporte, principalmente ao desempenho de atletas que necessitem de força e potência muscular, pois os resultados são inconclusivos.

## ► Referências bibliográficas

1. Barr SI, Rideout CA. Nutritional considerations for vegetarian athletes. *Nutrition*. 2004;20(696-703).
2. The Vegetarian Resource Group. How many vegetarians are there? 2003. Disponível em <http://www.vrg.org/journal/vj2003issue3/vj2003issue3poll.htm>. Acesso em 12/01/2004.
3. Canadian Facts and National Institute of Nutrition. Tracking nutrition trends 1989–1994–1997. Toronto, 1997. Disponível em <http://www.ccfm.ca/pdfs/canadian%20nutrition%201997.pdf>.
4. Waldmann A, Koschi Zke JW, Leitzmann C et al. Dietary intakes and lifestyle factors of a vegan population in Germany: results from the German Vegan Study. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:947-55.
5. Draper A, Lewis J, Malhotra N et al. The energy and nutrient intakes of different types of vegetarian: a case for supplements? *Br J Nutr*. 1993;69:3-19.
6. Slywitch E. Alimentação sem carne: guia prático. São Paulo: Palavra Impressa; 2006.
7. Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc Nutr Soc*. 2006;65:35-41.
8. Key TJ, Davey GK, Appleby PN. Health benefits of a vegetarian diet. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:271-5.
9. Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:532S-538S.
10. Baines S, Powers J, Brown WJ. How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? *Public Health Nutr*. 2007;10:436-42.
11. Hanne N, Dlin R, Rotstein A. Physical fitness, anthropometric and metabolic parameters in vegetarian athletes. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 1986;26:180-5.
12. Nieman DC, Sherman KM, Arabatzis K et al. Hematological, anthropometric, and metabolic comparisons between vegetarian and nonvegetarian elderly women. *International Journal of Sports Medicine*. 1989;10:243-51.
13. Venderley AM, Campbell WW. Vegetarian diets: nutritional considerations for athletes. *Sports Med*. 2006;36:293-305.
14. Ferreira LG, Burini RC, Maiai AF. Dietas vegetarianas e desempenho esportivo. *Revista de Nutrição*. 2006;19:469-77.

15. Fontana L, Meyer TE, Klein S et al. Long-term low-calorie low-protein vegan diet and endurance exercise are associated with low cardiometabolic risk. *Rejuvenation Res.* 2007;10:225-34.
16. Nieman DC. Vegetarian dietary practices and endurance performance. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(suppl.):754-61.
17. Richter EA, Kiens B, Raben A et al. Immune parameters in male athletes after a lacto-ovo-vegetarian diet and a mixed Western diet. *Med Sci Sports Med.* 1991;23(5):517-21.
18. Raben A, Kiens B, Richter EA et al. Serum sex hormones and endurance performance after a lacto-ovo vegetarian and a mixed diet. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24:1290-7.
19. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:1266-82.
20. Sabate J. The contribution of vegetarian diets to health and disease: a paradigm shift? *Am J Clin Nutr.* 2003;78(suppl.):502S-507S.
21. Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):709-31.
22. Tipton KD, Witard OC. Protein requirements and recommendations for athletes: Relevance of ivory tower arguments for practical recommendations. *Clin Sports Med.* 2007;26:17-36.
23. Larson-Meyer D. Vegetarian Sports nutrition: food choice and eating plans for fitness and performance. Champaign, IL: Human Kinetics; 2007.
24. International Olympic Committee Medical Commission Working Group Women in Sport. International Olympic Committee position stand: female athlete triad. Disponível em [http://multimedia.olympic.org/pdf/en\\_report\\_917.pdf](http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_917.pdf). Acesso em 05/01/2009.
25. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1867-82.
26. Nieman DC. Physical fitness and vegetarian diets: is there a relation? *Am J Clin Nutr.* 1999;70(suppl.):570S-575S.
27. Nieman DC, Haig JL, De Guia ED et al. Reducing diet and exercise training effects on resting metabolic rates in mildly obese women. *J Sports Med Phys Fitness.* 1988;28:79-88.
28. Eisinger M, Plath M, Jung K et al. Nutrient intake of endurance runners with ovo-lactovegetarian diet and regular western diet. *Zeitschrift fur Ernährungswiss.* 1994;33(3):217-29.
29. Campbell WW, Barton Jr. ML, Cyr-Campbell D et al. Effects of an omnivorous diet compared with a lactoovo-vegetarian diet on resistance-training-induced changes in body composition and skeletal muscle in older men. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:1032-9.
30. Hebbelinck M, Clarys P, Malsche AD. Growth, development, and physical fitness of Flemish vegetarian children, adolescents, and young adults. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl.):579S-585S.
31. Haub MD, Wells AM, Tarnopolsky MA et al. Effect of protein source on resistive-training-induced changes in body composition and muscle size in older men. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:511-7.
32. Campbell WW, Crim MC, Young VR et al. Increased energy requirements and changes in body composition with resistance training in older adults. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:167-75.
33. Campbell WW, Crim MC, Young VR et al. Effects of resistance training and dietary protein intake on protein metabolism in older adults. *Am J Physiol.* 1995;268(6, pt. 1):E1143-1153.
34. Tipton KD, Elliot TA, Cree MG et al. Simulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E71-76.
35. Otten J, Hellwig J, Meyers L (eds.). Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
36. American Dietetic Association, Dietetics of Canada, American College of Sports Medicine. Nutrition and

- athletic performance. J Am Diet Assoc. 2000;100:1543-6.
37. Barr SI, Broughton TM. Relative weight, weight loss efforts and nutrient intakes among health-conscious vegetarian, past vegetarian and nonvegetarian women ages 18 to 50. J Am Coll Nutr. 2000;19(6):781-8.
  38. Larsson CL, Johansson GK. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. Am J Clin Nutr. 2002;6(1):100-6.
  39. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
  40. Kleiner SM, Greenwood-Robinson M. Nutrição para o treinamento de força. São Paulo: Editora Manole; 2002 (241 p.).
  41. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Nutrição para o desporto e o exercício. Rio de Janeiro: Koogan; 2001.
  42. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. Am J Clin Nutr. 2003;78:633S-639S.
  43. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
  44. Wells AM, Haub MD, Fluckey J et al. Comparisons of vegetarian and beef-containing diets on hematological indexes and iron stores during a period of resistive training in older men. J Am Diet Assoc. 2003;103(5):594-601.
  45. Gledhill N, Warburton D, Jamnik V. Haemoglobin, blood volume, cardiac function, and aerobic power. Can J Appl Physiol. 1999;24:54-65.
  46. Buick FJ, Gledhill N, Froese AB et al. Effect of induced erythrocythemia on aerobic work capacity. J Appl Physiol. 1980;48:636-42.
  47. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. J Nutr. 2001;131(2S-2):676S-688S.
  48. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T et al. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. J Appl Physiol. 2000;88:1103-11.
  49. Klingshirn LA, Pate RR, Bourque SP et al. Effect of iron supplementation on endurance capacity in iron-depleted female runners. Med Sci Sports Exerc. 1992;24:819-24.
  50. DeAngelis RC. Fome oculta, bases fisiológicas para reduzir seu risco através da alimentação saudável. São Paulo: Editora Atheneu; 2000.
  51. Obeid R, Geisel J, Schorr H et al. The impact of vegetarianism on some haematological parameters. Eur J Haematol. 2002;69:275-9.
  52. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. Toxicology. 2003;189:41-54.
  53. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? Am J Clin Nutr. 2000;72:637S-646S.
  54. Rauma AL, Mykkanen H. Antioxidant status in vegetarians *versus* omnivores. Nutrition. 2000;16:111-9.
  55. Haldar S, Rowland IR, Barnett YA et al. Influence of habitual diet on antioxidant status: a study in a population of vegetarians and omnivores. Eur J Clin Nutr. 2007;61:1011-22.
  56. Jackson MJ. Exercise and oxygen radical production by muscle. In: Sen CK, Packer L, Hanninen O (eds.). Handbook of oxidants and antioxidants in exercise. Amsterdam: Elsevier; 2000:57.
  57. Hultman E, Soderlund K, Timmons JA et al. Muscle creatine loading in men. J Appl Physiol. 1996;81:232-7.
  58. Lukaszuk JM, Robertson RJ, Arch JE et al. Effect of creatine supplementation and a lacto-ovo-vegetarian diet on muscle creatine concentration. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002;12:336-7.
  59. Shomrat A, Weinstein Y, Katz A. Effect of creatine feeding on maximal exercise performance in vegetarians.

- Eur J Appl Physiol. 2000;82;321-5.
60. Burke DG, Chilibeck PD, Parise G et al. Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1946-55.
61. Lukaszuk JM, Robertson RJ, Arch JE et al. Effect of a defined lacto-ovo-vegetarian diet and oral creatine monohydrate supplementation on plasma creatine concentration. *J Strength Cond Res.* 2005;19;735-40.
62. Burke DG, Candow DG, Chilibeck PD et al. Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008;18:389-98.
63. Fogelholm M. Dairy products, meat and sports performance. *Sports Med.* 2003;33:615-31.
64. Williams MH. *Nutrição para saúde, condicionamento físico e desempenho esportivo.* São Paulo: Manole; 2002.
65. Yeager KK, Agostini R, Nattiv A et al. The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:775.
66. Lo BP, Hebert C, McClean A. The female athlete triad no pain, no gain? *Clin Pediatr.* 2003;42:573.
67. Herbold NH, Frates SE. Update of nutrition guidelines for the teen: trends and concerns. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:303-9.
68. Smolak L, Murnen SK, Ruble AE. Female athletes and eating problems: a meta-analysis. *Int J Eat Disord.* 2000;27:371.
69. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *Clin J Sport Med.* 2004;14:25.
70. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA et al. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1997;82:49-54.
71. Weber KS, Setchell KD, Stocco DM et al. Dietary soy-phytoestrogens decrease testosterone levels and prostate weight without altering LH, prostate 5alpha-reductase or testicular steroidogenic acute regulatory peptide levels in adult male Sprague-Dawley rats. *J Endocrinol.* 2001;170:591-9.
72. McCarty MF. A low-fat, whole-food vegan diet, as well as other strategies that down-regulate IGF-I activity, may slow the human aging process. *Med Hypotheses.* 2003;60:784-92.
73. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic- -anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* 2004;34;513-54.
74. Khalil DA, Lucas EA, Juma S et al. Soy protein supplementation increases serum insulin-like growth factor-I in young and old men but does not affect markers of bone metabolism. *J Nutr.* 2002;132:2605-8.
75. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005;9:158-69.
76. Line RL, Rust GS. Acute exertional rhabdomyolysis. *Am Fam Physician.* 1995;52:502-6.
77. Borrione P, Spaccamiglio A, Salvo RA et al. Rhabdomyolysis in a young vegetarian athlete. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(11):951-4.
78. O'Connor FG, Brennan Jr. FH, Campbell W et al. Return to physical activity after exertional rhabdomyolysis. *Curr Sports Med Rep.* 2008;7:328-31.







## Deficiências Motoras

Sandra Maria Lima Ribeiro, Regina Célia da Silva, Carlos Bandeira de Mello Monteiro e Julio Tirapegui



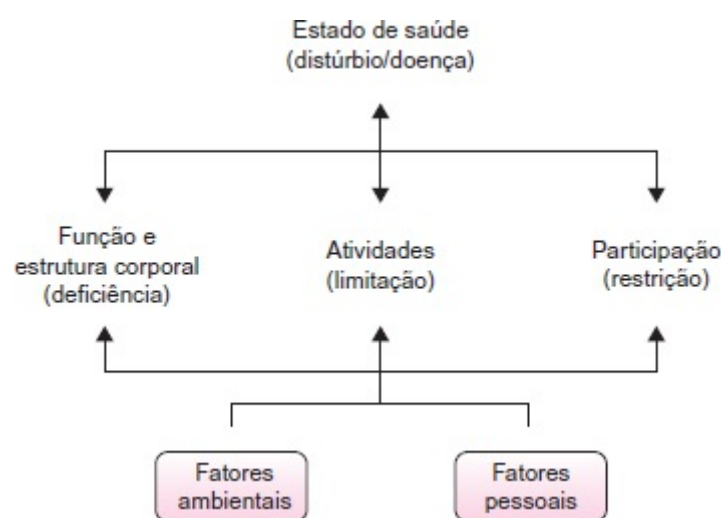
### ► Conceitos iniciais

Para uma abordagem adequada à nutrição e à atividade física com deficiências motoras, é necessário caracterizar o termo “deficiência” e outros termos relacionados. A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs, em 2001 (com publicação para o português em 2003), a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF)<sup>1</sup>, de forma a propiciar uma linguagem-padrão para a descrição dos estados relacionados à saúde, com a intenção de melhorar a comunicação entre profissionais de saúde, pesquisadores, políticos e o público em geral<sup>1-3</sup>. Nesse sistema de classificação utiliza-se uma proposta integrativa entre os modelos médico e social. No modelo médico considera-se a incapacidade como um problema da pessoa, causado diretamente por doença, traumatismo, ou outro problema de saúde, que requer assistência médica sob a forma de tratamento individual por profissionais. Já o modelo social considera a questão como a integração plena do indivíduo na sociedade. Para integrar várias perspectivas de funcionalidade, a OMS optou por uma abordagem biopsicossocial, na qual tenta chegar a uma síntese que ofereça uma visão coerente das diferentes perspectivas de saúde: biológica, individual e social<sup>1,4</sup>.

CIF<sup>5,6</sup> é a classificação da saúde e dos domínios relacionados à saúde, que ajuda a descrever alterações ou mudanças na função e na estrutura corporal, o que uma pessoa com uma condição de

saúde pode fazer em um ambiente-padrão (seu nível de capacidade em uma atividade), assim como o que ela realmente faz no seu ambiente real (seu nível de desempenho em uma participação). Dessa forma, pode-se considerar como deficiência os problemas na função ou na estrutura do corpo, tais como perdas ou desvios significativos, que causam limitação a atividades e restrição à participação social<sup>7,8</sup>. A Figura 39.1 apresenta as perspectivas do corpo, individuais e sociais, por meio dos componentes do estado de saúde de um indivíduo: função e estrutura corporal (deficiência), limitação de atividade e restrição na participação (dificuldades desencadeadas pela deficiência) e a influência dos fatores ambientais e pessoais. O Quadro 39.1 apresenta definições de algumas palavras, no contexto da saúde, que se tornam fundamentais para a discussão de deficiência.

É importante a identificação do grau de comprometimento e das dificuldades que afetam as funções e estruturas corporais<sup>8,9</sup>. Após a identificação da função ou estrutura do corpo que apresenta determinada deficiência, pode-se quantificar se a deficiência é ligeira, moderada, grave ou completa (Quadro 39.2).



**Figura 39.1** Interação entre os componentes da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF)<sup>1</sup>.

## QUADRO 39.1

### Definições no contexto da saúde apresentadas pela Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF)<sup>1</sup>.

- Funções do corpo são funções fisiológicas dos sistemas corporais (incluindo funções psicológicas)
- Estruturas do corpo são partes anatômicas, tais como órgãos, membros e seus componentes
- Deficiências são problemas na função ou na estrutura do corpo, tais como perda ou desvio significativo
- Atividade é a execução de uma tarefa ou ação por um indivíduo
- Participação é o envolvimento em uma situação de vida
- Limitações à atividade são dificuldades que um indivíduo pode ter para executar atividades
- Restrições à participação são problemas que um indivíduo pode ter no envolvimento em situações de vida
- Fatores ambientais são compostos dos ambientes físico e social e de atitudes em que as pessoas vivem e conduzem suas vidas

0. *Nenhuma* deficiência (nenhuma, ausente, escassa): 0 – 4%

1. Deficiência *ligeira* (leve, pequena): 5 – 24%

2. Deficiência *moderada* (média, regular): 25 – 49%

3. Deficiência *grave* (grande, extrema): 50 – 95%

4. Deficiência *completa* (total): 96 – 100%

% = estão disponíveis amplas classes de porcentagens para aqueles casos em que se usam instrumentos de medida calibrados ou outras normas para quantificar a deficiência.

## ► Abordagem fisiológica às deficiências

Com o comprometimento da medula espinal ou das suas ramificações nervosas, podem ocorrer alterações de funções motoras, sensitivas e metabólicas. Considerando ainda a abordagem ampla a esse termo, podem-se incluir as alterações psicológicas<sup>10</sup>. As lesões, por sua vez, podem ser divididas em traumáticas e não traumáticas (Quadro 39.3). Com a lesão da medula, pode haver paralisia, que é a alteração ou a ausência do movimento abaixo da região acometida; e perda sensorial, caracterizada por alteração ou perda de sensação abaixo do nível neurológico da lesão. A lesão é considerada completa quando há comprometimento de todas as estruturas abaixo dela, com ausência das funções motora e sensitiva. A lesão é considerada incompleta quando as funções se encontram preservadas<sup>10</sup>. As lesões que atingem as regiões superiores da coluna (da cervical 1 [C1] à torácica 1 [T1]) resultam em tetraplegia, ao passo que aquelas em níveis mais baixos (da T2 à lombar 1 [L1]) resultam em paraplegia, com envolvimento da pelve e dos membros inferiores. As lesões abaixo da segunda vértebra lombar referem-se à cauda equina e têm probabilidade de regeneração, por afetarem apenas os nervos periféricos. Para diagnosticar a lesão medular, a American Spinal Injury Association (ASIA) estabeleceu o padrão internacional de classificação neurológica e funcional da lesão medular (Quadro 39.4).

As manifestações metabólicas decorrentes das lesões traumáticas e não traumáticas e suas consequências sobre o estado nutricional dependem do grau de abrangência da lesão, que é determinado pelo último segmento sensitivo e/ou motor preservado.

Em relação às lesões atraumáticas, cabem algumas considerações quanto à poliomielite, que é uma lesão viral. Após a ingestão de alimentos ou água contaminados, o vírus passa para a corrente sanguínea, invadindo o sistema nervoso central (SNC), espalhando-se através das fibras nervosas. O vírus tem a capacidade de destruir os neurônios motores, responsáveis pelo movimento muscular. Essas células não possuem capacidade de regeneração e por isto a consequência é a paralisia. Na maioria das vezes, a paralisia por pólio é irreversível e os músculos das pernas são mais afetados que os dos braços. Como consequência da infecção, pode ocorrer paralisia total de

grandes grupos musculares, ou ainda a diminuição do tônus muscular em algumas partes do corpo. Geralmente, surgem deformidades por ação dos músculos cujos antagonistas foram paralisados<sup>11,12</sup>.

É importante lembrar que os indivíduos acometidos por sequelas de pólio enfrentam dificuldade em vários aspectos da vida cotidiana, que incluem locomoção, integração social e, também, a saúde como um todo. Cerca de 50 a 85% dos indivíduos acometidos por pólio, após um período em torno de 30 a 40 anos, experimentam novos sintomas de fraqueza muscular, fadiga, dores e atrofias musculares. Esses sintomas são critérios para diagnóstico da denominada síndrome pós-pólio, que acarreta novas consequências às condições de saúde<sup>13</sup>. Atualmente, estima-se que entre 10 e 20 milhões de pessoas por todo o mundo convivam com sequelas da poliomielite<sup>12</sup>.

Outra causa de deficiência motora com prevalência relativamente elevada é a mielomeningocele. Esta é uma doença inserida no contexto das malformações congênitas do sistema nervoso central e é considerada a segunda causa de deficiência motora infantil<sup>14</sup>. Na América do Sul, o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), no período entre 1990 e 2000, identificou prevalência de 4,73:1.000 nascimentos. A prevalência foi maior nos recém-nascidos com baixo peso (< 2.500 g) e menor entre os filhos de mulheres com mais de três gestações<sup>15</sup>. Considera-se a mielomeningocele a forma mais grave e mais comum de espinha bífida. Nessa malformação, o tubo neural embrionário não se fecha completamente, o que se dá durante a terceira e a quarta semanas da gestação, deixando uma abertura na coluna vertebral, com um saco dorsal contendo líquido e tecido nervoso no seu interior. Essa abertura pode estar em qualquer região da medula, mas 75% têm localização lombossacral<sup>15-17</sup>. A mielomeningocele afeta os sistemas nervoso, musculoesquelético e geniturinário. A gravidade e o grau de incapacitação dependem principalmente do local da lesão<sup>18</sup>. A criança pode apresentar incapacidades crônicas graves, como paralisia ou deformidades dos membros inferiores e da coluna vertebral, distúrbios da sensibilidade cutânea, descontroles urinário e fecal, disfunção sexual, hidrocefalia, dificuldade de aprendizagem e risco de desajustes psicossociais<sup>19,20</sup>.

## QUADRO 39.3

### Origem dos diferentes tipos de lesões medulares.

#### Traumáticas

- Acidentes de trânsito
- Quedas ou esmagamento da coluna vertebral
- Acidentes em mergulho
- Ferimentos com armas de fogo ou arma branca

#### Não traumáticas

- Malformações congênitas, tais como mielomeningocele
- Doenças degenerativas, como esclerose múltipla, tumores e outras
- Processos infecciosos, como abscessos, mielites (poliomielite), tuberculose

- Complicações vasculares, como trombose, aneurisma, embolia
- Escolioses, deformidades congênitas, osteorreumatismos
- Outros

Modificado de Lianza<sup>10</sup>.

## QUADRO 39.4

Tipos de lesão medular, conforme descrito pela American Spinal Injury Association (ASIA)<sup>10</sup>.

Tipo de lesão	Comprometimento
A = completa	Ausência de funções motoras e sensitivas, incluindo os sacrais S4-S5
B = incompleta	Função sensitiva preservada, mas nenhuma função motora abaixo do nível neurológico, incluindo o segmento sacral S4-S5
C = incompleta	Função motora preservada abaixo do nível neurológico e mais da metade dos músculos-chave têm categoria menor que 3*
D = incompleta	Função motora preservada abaixo do nível neurológico e metade dos músculos-chave tem categoria maior ou igual a 3
E = normal	Funções sensitiva e motora normais

**Categoria 3: moderada assistência – indivíduos que necessitam mais do que 50 a 70% do esforço necessário para exercer uma atividade.**

Independentemente da origem da deficiência, os indivíduos que se tornaram paraplégicos passaram de uma condição de independência (anterior à lesão) para total ou parcial dependência física, social e psicológica (após a lesão). A imobilização de um ou mais membros afetados conduz a mudanças no metabolismo e na composição corporal, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, de hipertensão arterial, de diversos tipos de câncer, de resistência à insulina, além de dislipidemias<sup>21–23</sup>. Essas últimas podem-se dever às baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*), característica nesses indivíduos, por conta de interrupções no ramo simpático do SNC<sup>24,25</sup>.

Outro ponto que ainda necessita ser investigado é se a perda funcional consequente à lesão medular é um fator que pode acelerar o envelhecimento. Tem-se observado que aproximadamente 30 anos depois de instalada a lesão, os indivíduos apresentam problemas de saúde similares aos de idosos, independentemente da idade cronológica<sup>26–29</sup>.



## ► **Esporte e deficiência física**

Considerando que quanto mais ativo for o indivíduo maior sua capacidade física e independência, fica claro que o engajamento de uma pessoa com deficiência motora em um programa de atividade física possibilita redução dos fatores de risco relacionados a várias doenças, proporciona melhora do aspecto físico, autoestima e independência, rompe barreiras sociais e melhora a expectativa de vida. Cabe destacar que o termo “atividade física” não se restringe somente ao esporte competitivo, incluindo também atividades recreativas<sup>28,30–32</sup>.

O esporte direcionado a indivíduos com deficiências físicas teve início ao final da Segunda Guerra Mundial, entre 1944 e 1952, quando os soldados voltaram para os seus países de origem com mutilações e outras deficiências físicas. A partir desses eventos iniciais, o esporte para indivíduos com deficiências físicas continuou sendo divulgado e, desde 1960, ocorrem os Jogos Paraolímpicos, sempre alguns dias após os Jogos Olímpicos convencionais. No Brasil, o esporte adaptado surgiu em 1958 e os resultados obtidos em Olimpíadas têm sido bastante animadores: nas Paraolimpíadas de Sydney, em 2000, o Brasil conquistou 22 medalhas, sendo 6 de ouro, 10 de prata e 6 de bronze, quebrando três recordes mundiais no atletismo. Em Atenas, 2004, os resultados foram: 14 medalhas de ouro, 12 de prata e 7 de bronze. Em 2008, em Pequim, o Brasil apresentou a maior delegação de sua história paraolímpica, 188 atletas. Ao todo, o país conquistou 47 medalhas, com 16 de ouro, 14 de prata e 17 de bronze<sup>33</sup>. Também vale a pena destacar a participação de atletas paraolímpicos brasileiros em importantes eventos como a maratona de Nova York, nos anos de 2003 e 2004 e a conquista do tetracampeonato de futebol para amputados.

Considerando o envolvimento cada vez maior de indivíduos com deficiência em atividades esportivas e destacando a importância desta prática na qualidade de vida, a participação de diferentes profissionais da saúde é fundamental. O nutricionista, nesse contexto, deve compreender as modificações fisiológicas e metabólicas impostas pela deficiência, somando ao conhecimento da nutrição em atividade física.

## ► **Nutrição e prática de atividade física com deficiências motoras**

Os diferentes tipos de deficiências ou incapacidades resultam em alterações no estado nutricional. Essas alterações podem ocorrer pela dificuldade em adquirir, ingerir ou deglutir alimentos (por alterações motoras), ou ainda por modificações importantes em processos fisiológicos ou metabólicos. A avaliação nutricional constitui uma importante ferramenta de controle de todas as modificações físicas e metabólicas decorrentes da paraplegia, pois permite identificar riscos. A coleta de dados é o primeiro passo no processo do diagnóstico e pode ser feita a partir de um ou mais dos diferentes aspectos: antropometria, dados bioquímicos, exames clínicos e análise dietética<sup>34–36</sup>.

A avaliação do consumo alimentar é o ponto inicial da avaliação nutricional e pode ser obtida por aspectos qualitativos e semiquantitativos. A comparação entre dados quantitativos, recomendações alimentares estabelecidas e predições (ou cálculos) de gasto energético é fundamental para a discussão dos desvios nutricionais que possam ser induzidos pela dieta. Todo tipo de intervenção alimentar deve partir dos hábitos cotidianos e de alimentação do avaliado, pois de nada adiantaria a prescrição de dietas fora de seus costumes e possibilidades financeiras<sup>37</sup>.

As necessidades energéticas do indivíduo com lesão medular devem levar em consideração a limitação física e o gasto energético da atividade física realizada. Os aspectos psicológicos, muitas vezes relacionados à aquisição da deficiência, são fatores intervenientes em qualquer processo de mudança de comportamento alimentar e devem ser considerados na interpretação das informações alimentares.

No que diz respeito à predição de necessidades energéticas, existe uma série de fórmulas desenvolvidas para indivíduos saudáveis, como as propostas por Harris e Benedict<sup>38</sup>, ou pela OMS<sup>39</sup>, que incluem como variáveis a idade, a altura e a massa corporal total. Porém, dadas as diferenças na composição corporal em indivíduos com deficiência motora, a utilização dessas fórmulas deve ser analisada com cautela. Considerando-se o tecido muscular como determinante da atividade metabólica dos indivíduos, fórmulas que considerem apenas a massa magra podem ser uma boa opção. Um exemplo pode ser dado a partir da proposta de Cunningham<sup>40</sup>:

$$\text{Gasto energético basal} = 21,6 (\text{massa magra, em kg}) + 370$$

Um estudo desenvolvido por nosso grupo<sup>41</sup> comparou a ingestão alimentar com a predição de gasto energético em atletas deficientes de duas origens: lesão medular traumática e não traumática (por sequela de poliomielite). Os resultados demonstraram que eles têm uma ingestão energética, em relação ao peso corporal, muito abaixo dos valores preditos. Nesse estudo, a predição do gasto energético levou em consideração a massa magra e para isto foram adotadas as fórmulas propostas por Cunningham. O Quadro 39.5 mostra esses resultados.

Vários estudos encontraram a ingestão energética reduzida em deficientes físicos. Spungen *et al.*<sup>42</sup> compararam métodos tradicionais de predição do gasto energético com a tomada por calorimetria indireta, em indivíduos paraplégicos; observou-se diminuição significativa nas taxas metabólicas de repouso. Essa diminuição era maior quanto mais alta fosse a lesão. Os autores demonstraram que, da mesma forma que para não deficientes, quanto maior a quantidade de gordura, menor a taxa metabólica basal. Ainda, Cox<sup>43</sup> avaliou o gasto energético de repouso de pacientes com lesão medular em diferentes etapas do aparecimento da lesão. Longitudinalmente, o autor observou que, seguido à lesão, ocorreu aumento significativo da taxa metabólica de repouso, sendo que este aumento sofreu um processo inverso com o passar do tempo. Os indivíduos passaram a ter menor consumo de oxigênio em relação às predições convencionais. Essa diminuição foi diretamente relacionada à quantidade de músculos imobilizados. A existência de úlceras de pressão tornava os indivíduos hipermetabólicos, o que modificava também o gasto energético.

Ingestão energética de alguns nutrientes e predição do gasto energético de atletas portadores de deficiência motora.		
QUADRO 39.5		
Parâmetro	Lesões medulares traumáticas (n = 28)	Lesões atraumáticas (poliomielite) (n = 32)

Predição de gasto energético (média ± DP)	Kcal/dia	2.673 ± 172	2.565 ± 247
	Kcal/kg de peso corporal	41,1 ± 3,8	43,1 ± 5,9
Ingestão energética diária (média ± DP)	Kcal/dia	2.104 ± 782*	1.710 ± 563*
	Kcal/kg de peso corporal	24,8 ± 20,7*	25,5 ± 13,3*
Carboidratos	(%)	49,8	49,5
Proteínas	(%)	20,3	20,2
Lipídios	(%)	36,8	29,2
Cálcio	(mg)	701,4 ± 391,8	654,8 ± 474,1

Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação às predições. DP = desvio padrão. Adaptado de Ribeiro *et al.*<sup>41</sup>.

É importante tentar compreender se existe alguma modificação no gasto energético quando o indivíduo é amputado. O uso de auxílios de marcha, como muletas, pode implicar em maior trabalho. Gomes<sup>44</sup>, em um estudo com atletas de futebol amputados, discutiu o grande gasto energético em que a locomoção com muletas implica.

Outro ponto importante a destacar nessa análise dietética é a baixa ingestão de cálcio<sup>45</sup>. Considerando a inter-relação existente entre a contração muscular e o metabolismo de cálcio, o membro imobilizado é comumente acometido por osteoporose. Os Quadros 39.6 e 39.7 apresentam resultados da análise da densidade mineral óssea por absorptometria por raios X de dupla energia (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) em indivíduos com lesões medulares traumáticas e atraumáticas. Observa-se redução na densidade mineral óssea na região mais afetada, o que não é diagnosticado na análise de corpo inteiro.

## QUADRO 39.6

Distribuição percentual de atletas portadores de deficiência motora, de acordo com o escore-Z relativo à densidade mineral óssea de corpo todo.

Valores do escore-Z*	Lesões atraumáticas (poliomielite)		Lesões traumáticas		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
< (-2)	0	0	1	4,8	1	2

$(-2) -  (-1)$	0	0	5	23,8	5	10,2
$(-1) -  (+1)$	0	0	10	47,6	10	20,4
$> (+1)$	28	100	5	23,8	33	67,4
<i>Total</i>	28	100	21	100	49	100

Unidades de desvio padrão a partir da média de uma população saudável e não deficiente. São adotados como valores abaixo do normal aqueles cujo escore-Z se encontra  $< (-2)$ . Adaptado de Ribeiro *et al.*<sup>41</sup>.

Quanto à avaliação antropométrica, na pesagem desses indivíduos existe uma limitação: muitos deles não podem se manter na posição ereta na plataforma da balança. Apesar da existência de balanças específicas para pacientes sem possibilidade de deambulação, seu custo elevado não permite a rotina de utilização fora do ambiente hospitalar. Como alternativa, pode-se acomodar os indivíduos sentados, com as pernas cruzadas sobre a plataforma da balança. Para isso, é preciso a escolha de balanças com plataforma ampla<sup>46</sup>. O peso pode ainda ser obtido por diferença, isto é, o indivíduo é segurado por outro pesado previamente, sendo calculada a diferença. Entretanto, no caso da pesagem por diferença, existem problemas quando se trata de pessoas com sobrepeso ou obesas, pois as escalas da maioria das balanças disponíveis não atingem o valor necessário. Existe ainda a possibilidade das estimativas de peso, que variam de acordo com sexo e idade (Quadro 39.8).

### QUADRO 39.7

Distribuição percentual de atletas portadores de deficiência motora, de acordo com o escore-Z relativo à densidade mineral óssea na região das pernas.

Valores do escore-Z	Lesões atraumáticas (poliomielite)		Lesões traumáticas		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
$< (-2)$	18	64,3	18	85,6	36	73,5
$(-2) -  (-1)$	8	28,6	1	4,8	9	18,4
$(-1) -  (+1)$	0	0	1	4,8	1	2

> (+1)	2	7,1	1	4,8	3	6,1
<i>Total</i>	28	100	21	100	49	100

Adaptado de Ribeiro *et al.*<sup>41</sup>.

No que se refere ao peso corporal em indivíduos amputados, Brunnstons<sup>48</sup> propôs o ajuste de peso proporcional à região amputada. O autor propõe a aplicação da seguinte fórmula:

$$\text{Peso ajustado} = [\text{peso atual}/(100 - \% \text{ amputação})] \times 100$$

O percentual relativo ao membro amputado encontra-se no Quadro 39.9.

Além disso, a impossibilidade de manter o indivíduo na posição ereta pode comprometer a tomada da medida da estatura. Como alternativa, pode-se obter sua medida do comprimento<sup>49,50</sup>. Também, Jarzem e Gledhill<sup>51</sup> estipularam que o comprimento dos braços em posição de cruz (envergadura) corresponde à estatura. Esse tipo de estimativa pode-se constituir em uma ferramenta mais apropriada em casos da paraplegia, desde que não haja comprometimento dos membros superiores. Chumlea *et al.*<sup>47</sup> desenvolveram fórmulas para a estimativa da estatura levando em consideração a altura do joelho (Quadro 39.10). A técnica para tomada da altura do joelho encontra-se na Figura 39.2.

QUADRO

39.8

Fórmulas propostas para estimativa do peso corporal.

Idade/sexo	Raça branca	Raça negra
Feminino		
6 a 18	$(CJ \times 0,77) + (CB \times 2,47) - 50,16$	$(CJ \times 0,71) + (CB \times 2,59) - 50,43$
19 a 59	$(CJ \times 1,01) + (CB \times 2,81) - 66,04$	$(CJ \times 1,24) + (CB \times 2,97) - 82,48$
60 a 80	$(CJ \times 1,09) + (CB \times 2,68) - 65,51$	$(CJ \times 1,5) + (CB \times 2,58) - 84,22$
Masculino		
6 a 18	$(CJ \times 0,68) + (CB \times 2,64) - 50,08$	$(CJ \times 0,59) + (CB \times 2,73) - 48,32$
19 a 59	$(CJ \times 1,19) + (CB \times 3,21) - 86,82$	$(CJ \times 1,09) + (CB \times 3,14) - 83,72$
60 a 80	$(CJ \times 1,1) + (CB \times 3,07) - 75,81$	$(CJ \times 0,44) + (CB \times 2,86) - 39,21$

CB = circunferência do braço (medida no ponto médio entre os ossos acrômio e olécrano); CJ = comprimento do joelho (medido na perna esquerda).  
Adaptado de Chumlea *et al.*<sup>47</sup>.

## QUADRO 39.9

Contribuição percentual dos diferentes segmentos corporais, para ajuste do peso corporal em amputados.

Parte do corpo	Contribuição do peso corporal (%)
Braço inteiro	6,5
Parte superior do braço	3,5
Antebraço	2,3
Mão	0,8
Perna inteira	18,5
Região superior da perna	11,6
Região inferior da perna	5,3
Pé	1,8

Adaptado de Brunnstons<sup>48</sup>.

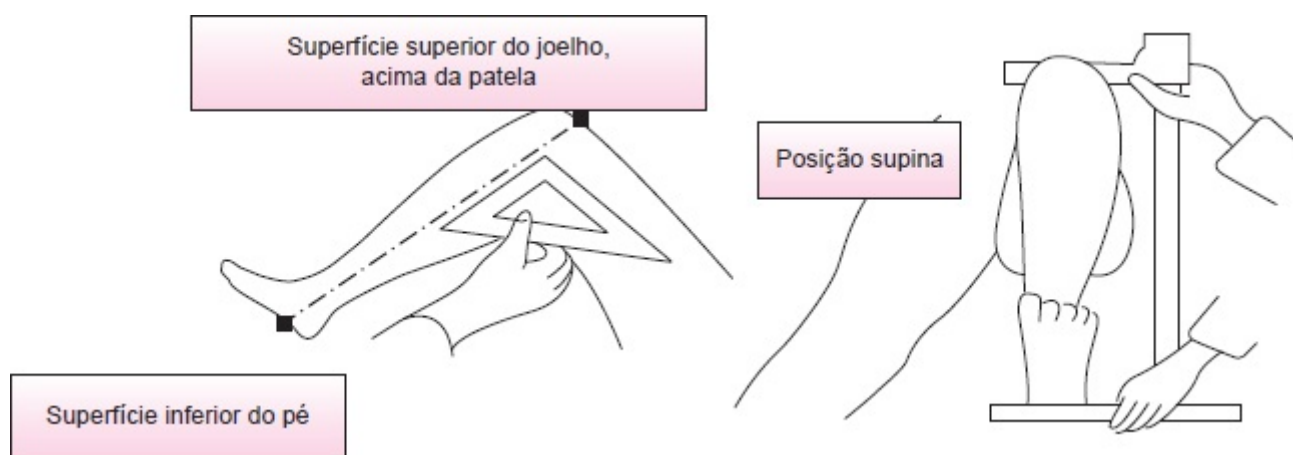
Além de dados de peso e estatura, um fator que merece ser considerado é o estado nutricional relativo à massa muscular e de gordura. Como citado por Kocina<sup>27</sup>, a composição corporal em lesões medulares permite melhor monitoramento dos indivíduos, melhor identificação de risco de obesidade ou desnutrição e melhor avaliação das intervenções nutricionais. As lesões da medula espinal alteram a composição corporal devido à perda do controle voluntário de um dos segmentos de maior massa corporal do corpo: os braços ou as pernas. Como resultado dessa condição, o tecido adiposo aumenta em proporção à massa magra<sup>52</sup>.

Vários estudos relacionam um percentual elevado de gordura corporal à altura da lesão. George *et al.*<sup>53</sup> compararam, por meio da técnica de pesagem hidrostática, indivíduos com lesões medulares e indivíduos não lesionados. O resultado em porcentagem de gordura corporal ficou em torno de 24,5% para lesionados medulares contra 17% para não deficientes. Rassman-Nuhlicek *et al.*<sup>54</sup> compararam a gordura corporal com o nível de lesão da seguinte forma: T10 a T2: 30,1%; T1 a C6: 35,7%; acima de C6: 35,3%.



Idade/sexo	Raça branca	Raça negra
<b>Feminino</b>		
6 – 18	$43,21 + (2,14 \times CJ)$	$46,59 + (2,02 \times CJ)$
19 – 60	$70,25 + (1,87 \times CJ) - (0,06 \times \text{idade})$	$68,1 + (1,86 \times CJ) - (0,06 \times \text{idade})$
> 60	$75 + (1,91 \times CJ) - (0,17 \times \text{idade})$	$58,72 + (1,96 \times CJ)$
<b>Masculino</b>		
6 – 18	$40,54 + (2,22 \times CJ)$	$39,60 + (2,18 \times CJ)$
19 – 60	$71,85 + (1,88 \times CJ)$	$73,42 + (1,79 \times CJ)$
> 60	$59,01 + (2,08 \times CJ)$	$95,79 + (1,37 \times CJ)$

CJ = comprimento da perna (deve ser obtido com a perna em ângulo de 90°, medido do joelho até o pé esquerdo).



**Figura 39.2** Técnica para tomada da altura do joelho<sup>34</sup>.

Na avaliação da composição corporal de paraplégicos, a DEXA é considerada uma alternativa bastante viável, pois requer uma cooperação mínima do avaliado e consegue determinar com eficiência o total de gordura, de massa magra e de conteúdo mineral ósseo. Além disso, praticamente não há interferência quanto ao grau de hidratação do indivíduo e a exposição à radiação é mínima<sup>55,56</sup>. O Quadro 39.11 apresenta a análise de indivíduos com deficiência motora por DEXA de corpo inteiro, quanto à gordura e à massa magra corporais. Ainda, o Quadro 39.12

compara os valores da composição corporal com um estudo realizado em população não deficiente. Observa-se o desvio para valores inferiores referentes à massa magra e o desvio para valores superiores da massa adiposa.

A predição da composição corporal por equações com base em circunferências e dobras cutâneas é o método mais amplamente utilizado para determinação da composição corporal pelo fato de ser um método barato, de as medidas serem tomadas com facilidade e rapidez e, quando feitas de forma correta, correlacionarem-se significativamente com outros métodos considerados padrão-ouro<sup>57,58</sup>. Por sua vez, empregar métodos convencionais de avaliação da composição corporal, por meio de equações preditivas em indivíduos com paraplegia, desperta algumas dúvidas: essas equações foram desenvolvidas tomando por base indivíduos não deficientes, portanto, com uma distribuição entre gordura e massa magra diferenciada. Vários autores apontam uma grande divergência e dificuldade em se sugerir uma metodologia como sendo o padrão-ouro para validação das fórmulas preditivas nesses indivíduos<sup>53,59</sup>. Bulbulian *et al.*<sup>26</sup> e Lussier *et al.*<sup>60</sup> observaram, usando dobras cutâneas em lesão medular, que todas as equações testadas subestimaram a gordura corporal quando comparadas com o padrão-ouro da hidrodensitometria.

QUADRO 39.11		Composição corporal por absormetria por raios X de dupla energia (DEXA) em indivíduos portadores de lesão medular e de sequelas de poliomielite <sup>44</sup> .	
Grupos	Gordura corporal (%)	Massa corporal de gordura (kg)	Massa corporal livre de gordura (kg)
LM (n = 23)	20,55 ± 12,64	14,54 ± 10,65	47,57 ± 7,55
P (n = 29)	25,17 ± 14,98	16,18 ± 12,85	40,75 ± 7,59

LM = lesionados medulares; P = sequelas de poliomielite.

Pelos vários aspectos já considerados neste texto, podem-se destacar alguns pontos:

- As necessidades energéticas de indivíduos com deficiência motora são, com grande probabilidade, inferiores aos valores preditos pelas fórmulas convencionais, mesmo quando estas levam em conta somente o peso da massa magra. Por isso, deve ser redobrado o cuidado para não levar os indivíduos a sobrepeso ou outros desvios nutricionais
- Os valores de massa muscular são inferiores à população de referência, mesmo levando em consideração medidas tomadas nos membros superiores (membro não atingido pela lesão). Maior atenção à relação entre energia e proteína pode significar melhora desse quadro.

Parâmetros	Lesões traumáticas	Lesões atraumáticas
Massa magra (média ± DP)	47,57 ± 7,55	40,75 ± 7,59
Percentis (valor do P50)	< P5 (60,4 kg)	< P5 (60,4 kg)
Gordura corporal (%) (média ± DP)	20,55 ± 12,64	25,17 ± 14,98
Percentil (valor do P50)	P75-P90 (15,8%)	P75-P90 (15,8%)

DP = desvio padrão.

Ainda sobre avaliação antropométrica em deficiências motoras, é importante que se leve em conta o caso de crianças. A literatura atual carece de informações sobre padrões de crescimento em crianças com diferentes tipos de deficiências motoras. Um exemplo é a mielomeningocele. Coelho *et al.*<sup>61</sup> tentaram identificar, em um grupo de crianças com mielomeningocele, como se manifestava o padrão de crescimento destas em um período de 3 anos. Foi possível observar desvios nutricionais nesse grupo (baixa estatura, sobrepeso e obesidade) e sua manutenção durante 3 anos (Quadros 39.13 e 39.14).

Outro ponto digno de nota nas deficiências motoras são os valores de lipídios plasmáticos. Razões decorrentes da própria lesão medular, possivelmente por alterações na inervação simpática, levam esses indivíduos a apresentarem valores diminuídos de HDL<sup>62</sup>. Silva *et al.*<sup>63</sup> investigaram se a prática de atividade física era capaz de modificar esse importante aspecto relacionado ao desenvolvimento de doenças crônicas, comparando deficientes atletas com sedentários. O Quadro 39.15 demonstra que as alterações da HDL não são modificadas, independentemente do estilo de vida. Portanto, estudos com intervenção dietética, aliados ou não à atividade física, têm importância fundamental.

Classificação*	2003		2004		2005	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
<i>Meninos</i>						
Baixa estatura para						

a idade						
Estatura adequada para a idade	7	(53,8)	7	(53,8)	8	(61,5)
Total	13	(100)	13	(100)	13	(100)
<i>Meninas</i>						
Baixa estatura para a idade	4	(36,4)	4	(36,4)	4	(36,4)
Estatura adequada para a idade	7	(63,4)	7	(63,4)	7	(63,4)
Total	11	(100)	11	(100)	11	(100)

De acordo com o estabelecido pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), 2008.

<div> <div>QUADRO</div> <div>39.14</div> </div>		<div> Avaliação da adequação de peso de crianças portadoras de mielomeningocele, tendo como indicador o índice de massa muscular, em um período de 3 anos<sup>61</sup>. </div>				
Classificação*	2003		2004		2005	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
<i>Meninos</i>						
Baixo peso	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Eutrofia	5	(41,7)	7	(58,3)	7	(58,3)
Risco de sobrepeso	4	(33,3)	3	(25)	2	(16,7)
Sobrepeso	3	(25)	2	(16,7)	3	(25)
Total	12	(100)	12	(100)	12	(100)
<i>Meninas</i>						

Baixo peso	0	(0)	2	(18,2)	1	(9,1)
Eutrofia	6	(54,5)	3	(27,3)	4	(36,4)
Risco de sobrepeso	1	(9,1)	4	(36,4)	3	(27,3)
Sobrepeso	4	(36,4)	2	(18,2)	3	(27,3)
Total	11	(100)	11	(100)	11	(100)

De acordo com o estabelecido pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), 2008.

Quanto à utilização de dados bioquímicos para avaliação do estado nutricional, sabe-se que estes fornecem resultados mais objetivos e quantitativos e detectam deficiências nutricionais em estágios iniciais, o que a avaliação antropométrica só seria capaz de detectar tardiamente. Algumas alterações metabólicas decorrentes das deficiências podem levar à necessidade da análise de parâmetros referentes ao metabolismo de cálcio (excreção urinária de cálcio, vitamina D e cálcio plasmáticos), parâmetros que relacionem proteínas corporais (ureia e creatinina plasmáticas e urinárias, albumina plasmática), parâmetros de metabolismo de carboidratos (glicemia de jejum e/ou testes de tolerância à glicose), dados associados a dislipidemias (colesterol total e frações, triacilgliceróis). Devido à constante presença de úlceras de pressão, a determinação do estado nutricional em ferro e zinco também é de grande importância.

### ► Orientação, prescrição e educação alimentar

A partir da enumeração de dados de diferentes estudos sobre a avaliação do estado nutricional em deficiências motoras, alguns pontos são considerados importantes para a elaboração de planos alimentares:

- *Necessidades nutricionais básicas*: tratando-se de atletas e/ou esportistas, as necessidades básicas devem ser estimadas levando-se em conta informações de composição corporal, da origem e do tipo de deficiência, adicionando-se o gasto de energia consequente à atividade física. A hidratação deve ser monitorada, pois a redução do retorno venoso aos membros imobilizados e o aumento da atividade dos membros superiores que envolvem uma pequena massa muscular podem provocar mais facilmente a fadiga e a inadequada regulação térmica, com predisposição à hipertermia<sup>10,64,65</sup>
- *Complicações associadas*: o excesso de peso e adiposidade, assim como o baixo peso, contribui para o aparecimento de úlceras de pressão. A etiologia da formação de escaras é

subcutânea, reduzindo ou interrompendo o fluxo sanguíneo na região afetada. Dessa forma, o sangue não consegue levar nutrientes até as células, facilitando a morte celular. Nesses casos, o movimento voluntário ou o reflexo responsável pela mudança de decúbito encontra-se prejudicado. Pode também agravar o quadro as constantes infecções urinárias e respiratórias, que interferem no fator imunológico. O processo infeccioso originado no local ulcerado pode migrar até o osso<sup>10,64,65</sup>. Dentre os fatores nutricionais consequentes à existência dessas úlceras, podem-se citar anemia (pela redução de fornecimento de oxigênio aos tecidos), perda de tecido muscular e adiposo no local (pelo aumento da pressão óssea na região), diminuição da albumina plasmática, que pode estar relacionada a edema, e perda da elasticidade da pele. Úlceras graves requerem cuidados nutricionais extras, como necessidade proteínica de 1,5 a 2 g.kg<sup>-1</sup> de peso corporal/dia, suplementos de vitamina C e zinco<sup>66</sup>. O cuidado com a evolução dessas úlceras deve ser redobrado em atletas sem cadeira de rodas, pois quadros de agravamento são frequentemente relacionados à redução no rendimento esportivo. Pelo excesso de gordura corporal, doenças associadas à obesidade são também fatores que merecem cuidados especiais. O equilíbrio nitrogenado deve ser mantido positivo, o que pode ser feito com o equilíbrio correto entre energia e proteínas. Dependendo do caso, suplementos de proteínas podem ser uma opção. Entretanto, os parâmetros renais e os dados bioquímicos são fundamentais para essa tomada de decisão.

## QUADRO 39.15

Descrição de alguns parâmetros bioquímicos indicadores de doenças crônicas em indivíduos com lesão medular, sedentários e exercitados<sup>63</sup>.

Parâmetro (mg.dl <sup>-1</sup> )	Exercitados Média ± DP	Sedentários Média ± DP	Diferença (valor de p)
Colesterol de HDL	39,5 ± 7,5	38,2 ± 7,7	0,65
Colesterol de LDL	100,7 ± 23,9	118,3 ± 25,1	0,07
Triacilgliceróis	79,7 ± 37,1	102,6 ± 73,5	0,28
Colesterol total	156,8 ± 27,9	177,7 ± 26	0,05
Glicemia de jejum	84,8 ± 6,9	94,3 ± 16,1	0,04*

p < 0,05: estatisticamente significante. DP = desvio padrão; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade.



lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

A longo prazo, a imobilização leva a aumento da excreção urinária de cálcio. Um acompanhamento rígido da ingestão de cálcio e vitamina D é aconselhável nesses casos. Aliado a essa hipercalcúria podem aparecer cálculos renais. A ingestão hídrica de 2 a 3 l.dia<sup>-1</sup> auxilia a prevenção<sup>10,64-66</sup>.

Vários níveis de lesão provocam redução da capacidade de esvaziamento intestinal<sup>65</sup>. De Looze *et al.*<sup>67</sup>, em avaliação feita por meio de questionário enviado a 90 indivíduos com lesão medular, observaram que 58% são vítimas de constipação intestinal, caracterizada como dois ou menos movimentos intestinais por semana, ou ainda a necessidade de laxantes, evacuação manual ou enemas.

No que diz respeito a orientações e elaboração de programas de educação nutricional, muitos desses indivíduos, por condições impostas pela deficiência, têm condições de vida precárias. A alimentação feita em grande parte do tempo na rua, onde garantem sua subsistência pedindo auxílio em semáforos, implica grande esforço para melhora das condições alimentares. Atividades educativas incluindo palestras e dinâmicas de grupo podem ser ferramentas úteis para esse processo. Deve-se enfatizar o risco de contaminação alimentar com alimentos obtidos nas ruas (em bares, lanchonetes, entre outros) e, paralelamente, devem ser oferecidas opções de baixo custo e valor nutricional mais adequado, além da introdução de conceitos básicos sobre a importância da nutrição e da alimentação adequadas. São importantes, também, os esclarecimentos sobre modificações alimentares necessárias para os períodos pré e pós-competição.

Sem dúvida, o contexto que aborda nutrição, esporte e deficiência física é muito amplo, existem ainda muitos pontos a serem esclarecidos, muitos desafios a serem experimentados. Por isso, é importante que, cada dia mais, tanto os nutricionistas quanto os demais profissionais envolvidos na área de atividade física e esporte abordem esses aspectos em suas pesquisas.

## ► Referências bibliográficas

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). Edusp; 2003. Disponível em [http://www.inr.pt/uploads/docs/cif/CIF\\_port\\_%202004.pdf](http://www.inr.pt/uploads/docs/cif/CIF_port_%202004.pdf).
2. Battistella LR, Brito CMM. Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) –International Classification of Functioning Disability and Health (ICF). Acta Fisiátrica. 2002;9:98-101.
3. Buchalla CM. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. Acta Fisiátrica. 2003;10:29-31.
4. Farias N, Buchalla CM. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial da Saúde: conceitos, usos e perspectivas. Rev Bras Epidemiol. 2009;8:187-93.
5. Cieza A, Hilfiker R, Chatterji S et al. The International Classification of Functioning, Disability, and Health could be used to measure functioning. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62.
6. Grill E, Stucki G. International Classification of Functioning Disability and health – Scales could be developed based on simple clinical ratings of International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set categories. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62.

9. Teixeira-Salmela LF, Neto MG, Magalhães LC et al. Content comparisons of stroke-specific quality of life based upon the international classification of functioning, disability, and health. *Qual Life Res.* 2009;18:2009.
10. Lianza S. Lesão medular. In: Lianza S. *Medicina de reabilitação*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001 (p. 299-321).
11. Farbu E, Recand T, Aarli JA et al. Polio survivors – web educated and hard working. *J. Neurol.* 2001;248:500-5.
12. World Health Organization (WHO). *Polio: the beginning of the end*. Geneva: WHO Edition; 1997 (100 p.).
13. Thoren-Jonsson AL, Hedberg M, Grimby G. Distress in everyday life in people with poliomyelitis sequelae. *J Rehabil Med.* 2001;33:119-27.
14. Shepherd RB. *Fisioterapia em pediatria*. 3. ed. São Paulo: Santos Livraria e Editora; 1998 (p. 421).
15. Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar R et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J Pediatr.* 2003;79:129-34.
16. Feeley BT, Ip TC, Otsuka NY. Skeletal maturity in myelomeningocele. *J Pediatr Orthop.* 2003;23:718-21.
17. Winnick JP. *Educação física e esportes adaptados*. 3. ed. São Paulo: Manole; 2004 (p. 205).
18. Littlewood RA, Trocki O, Shepherd RW et al. Resting energy expenditure and body composition in children with myelomeningocele. *Pediatr Rehabil.* 2003;6:31-7.
19. Pádua L, Rendeli C, Rabini A et al. Health-related quality of life and disability in young patients with spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:1384-8.
20. Grillo E, Silva RJM. Defeitos do tubo neural e hidrocefalia congênita. Por que conhecer sua prevalência? *J Pediatr.* 2003;79(2):105-6.
21. Cardus D, McTaggart WG. Body composition in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985;66:257-9.
22. Cardus D, McTaggart WG. Total body water and its distribution in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984;65:509-12.
23. Claus-Walker J, Halstead LS. Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: IV. Compounded neurologic dysfunctions. *Arch Phys Med Rehabil.* 1982;63:632-8.
24. Bauman WA. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in veterans with paraplegia and quadriplegia: a model of premature aging. *Metabolism.* 1994;43:749-56.
25. Karlson AK. Insulin resistance and sympathetic function in high spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1999;37:494-500.
26. Bulbulian R, Johnson RE, Gruber JJ et al. Body composition in paraplegic male athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19:195-201.
27. Kocina P. Body composition of spinal cord injured adults. *Sports Med.* 1997;23:48-60.
28. Wells CL, Hooker SP. The spinal injured athlete. *Adap Phys Quart.* 1990;7:265-85.
29. Westgren N, Levi N. Quality of life and traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:1433-9.
30. Durán FS, Lugo L, Ramírez L et al. Effects of an exercise program on the rehabilitation of patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:1349-54.
31. Noreau L, Shephard RJ. Spinal cord injury, exercise and quality of life. *Sports Med.* 1995;4:226-50.
32. Willmore JH. Increasing physical activity: alterations in body mass and composition. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(suppl.):456S-60S.
33. UOL Esporte em São Paulo. Brasil fecha o dia nos Jogos com melhor classificação da história. Disponível em <http://olimpiadas.uol.com.br/ultimas/2008/09/17/ult6434u146.jhtm>. Acesso em 07/02/2010.
34. Gibson R. *Principles of nutritional assessment*. Oxford: Oxford University Press; 1990 (p. 691).

33. UOL Esporte em São Paulo. Brasil fecha o dia nos Jogos com melhor classificação da história. Disponível em <http://olimpiadas.uol.com.br/ultimas/2008/09/17/ult6434u146.jhtm>. Acesso em 07/02/2010.
34. Gibson R. Principles of nutritional assessment. Oxford: Oxford University Press; 1990 (p. 691).
35. Lee RD, Nieman DC. Nutritional assessment. 2. ed. St. Louis: Mosby; 1995 (689 p.).
36. Mitchell MK. Nutrition assessment. In: Nutrition across the life span. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1997 (p. 28-47).
37. Burke L, Deakin V (eds.). Clinical sports nutrition. Sydney: McGraw-Hill Book Company; 1996 (p. 465).
38. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington; 1919.
39. Organização Mundial da Saúde (OMS). Necessidades de energia e proteínas. Série de Relatos Técnicos. 1985;724.
40. Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. Am J Clin Nutr. 1991;54:963.
41. Ribeiro SML, Silva RC, Castro IA et al. Nutritional assessment of handicapped individuals practicing physical activity. Nutrition research. 2005;25:239-49.
42. Spungen AM, Bauman WA, Wang J et al. The relation between total body potassium and resting energy expenditure in individuals with paraplegia. Arch Phys Med Rehabil. 1993;74:965-8.
43. Cox AS. Energy expenditure after spinal cord injury: an evaluation of stable rehabilitating patients. J Trauma. 1985;25:419-23.
44. Gomes AIS. Perfil dietético e antropométrico da seleção brasileira de futebol de amputados no período preparatório para o campeonato mundial de 2002. Dissertação (Mestrado) em Nutrição. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.
45. Chantraine A. Actual concept of osteoporosis in paraplegia. Paraplegia. 1978;16:51-8.
46. Ribeiro SML, Silva RC, Moretti K et al. Avaliação nutricional de atletas de basquetebol portadores de deficiência física: a controvérsia da antropometria. Rev Farm Bioquim Univ São Paulo. 1998;34:19-21.
47. Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. J Am Diet Assoc. 1994;94:1385-8.
48. Brunnstons S. Clinical kinesiology. 4. ed. Philadelphia: Davis; 1983.
49. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF et al. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
50. Ribeiro SML, Tirapegui J. Avaliação nutricional: conceitos gerais e sua aplicabilidade em lesados medulares. Cadernos de Nutrição. 1999;17:39-52.
51. Jarzem PF, Gledhill RB. Predicting height from arm measurements. Journal of Pediatric Orthopaedics. 1993;13:761-5.
52. Bosch PR, Wells CL. Effect of immersion on residual volume of able-bodied and spinal cord injured males. Med Sci Sports Exerc. 1991;23:384-8.
53. George CM, Wells CL, Dugan NL. Validity of hydrodensitometry for determination of body composition in spinal injured subjects. Hum Biol. 1988;60:771-80.
54. Rassman-Nuhliceck DN, Spurr GB et al. Body composition of patients with spinal cord injury. Euro J Clin Nutr. 1988;42:765-73.
55. Lukaski HC. Soft tissues composition and bone mineral status: evaluation by dual-energy X-absorptiometry. J Nutr. 1993;123:438-43.
56. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B et al. Use of dual-X ray absorptiometry in body composition

- Finsen V, Indreda VIKB, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia*. 1992;30:343-7.
60. Lussier L, Knight J, Bell G et al. Body composition comparison in two elite female wheelchair athletes. *Paraplegia*. 1983;2:16-22.
61. Coelho CM, Egashira EM, Silva RC et al. Evolução do estado nutricional de crianças com mielomeningocele em período de três anos. *O Mundo da Saúde*. 2009;33:347-51.
62. Zlotolov SP, Levy E, Bauman WA. The serum lipoprotein profile in veterans with paraplegia: the relationship to nutritional factors and BMI. *Paraplegia Soc*. 1992;15:158-62.
63. Silva RC, Ribeiro SML, Tirapegui JO. Estudo controlado da influência da atividade física em fatores de risco para doenças crônicas em indivíduos lesados medulares paraplégicos do sexo masculino. *Rev Paul Ed Fís*. 2004;18:169-77.
64. Fuoco U, Scivoletto G, Pace A et al. Anemia and serum protein alteration in patients with pressure ulcers. *Spinal Cord*. 1997;3:58-3.
65. O'Sullivan SOB, Cullen KE, Schmtz TJ. *Fisioterapia: tratamento, procedimentos e avaliação*. São Paulo: Manole; 1983 (p. 337-90).
66. Williams SR. *Nutrition and diet therapy*. 7. ed. St. Louis: Mosby; 1993 (p. 745-59).
67. De Looze D, Van Laere M, Muynk MD et al. Constipation and other chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998;36:63-6.



## Doença Celíaca

Renata Puppim Zandonadi e Raquel Braz Assunção Botelho



### ► Introdução

Doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada em indivíduos geneticamente suscetíveis, que leva à intolerância permanente ao glúten ingerido, o maior componente proteico do trigo, da aveia, da cevada e do centeio<sup>1</sup>. Mais especificamente, ocorre uma reação à gliadina, o componente do glúten solúvel em álcool. Essa enteropatia é caracterizada histologicamente pela atrofia das microvilosidades intestinais<sup>2</sup>.

A adesão à dieta totalmente isenta de glúten não constitui prática de fácil exequibilidade<sup>3</sup>, tanto por difícil adaptação aos produtos modificados, quanto por dificuldade de encontrar produtos isentos de glúten no mercado. Indivíduos que não aderem à dieta totalmente isenta de glúten têm como consequência prejuízos na absorção de nutrientes e podem apresentar déficit no crescimento e no desenvolvimento e, consequentemente, na prática de atividade física.

A obediência à dieta isenta de glúten previne a ocorrência de complicações malignas e não malignas<sup>4</sup>. De acordo com estudo realizado por Sdepanian *et al.*<sup>5</sup>, quanto maior o grau de conhecimento da doença e de seu tratamento, maior a obediência à dieta. Estima-se que apenas 50 a 70% dos portadores de doença celíaca diagnosticada seguem a dieta totalmente isenta de glúten e isto se deve, principalmente, ao fato da dificuldade de se obter alimentos isentos de glúten<sup>6,7</sup>.

A transgressão à dieta imposta aos pacientes pode ser voluntária ou involuntária. A primeira pode ocorrer por decisão do portador de DC, especialmente em adolescentes<sup>5,8</sup>, e a segunda

ocorre devido à incorreta inscrição dos ingredientes nos rótulos dos alimentos ou à contaminação com glúten de determinado produto industrializado ou preparado nas residências. Esse tipo de acidente pode ocorrer desde a coleta da matéria-prima até o momento de comercialização ou consumo do alimento<sup>9</sup>.

Devido à exclusão total de alguns alimentos ricos em carboidratos e fibras, a dieta do celíaco habitualmente é composta de grandes quantidades de gorduras e de proteínas e, em menor parte, de carboidratos<sup>10</sup>. Esses fatores podem desencadear um ganho ponderal que pode prejudicar a prática de atividade física pelo portador da DC. Porém, a atividade física pode ajudar a melhorar a composição corporal.

Estima-se que existam 300 mil brasileiros portadores de DC<sup>10</sup>. Graças à crescente prevalência da doença, à dificuldade de adesão à dieta, à observação de desnutrição e de deficiência de vitaminas e de minerais por motivo de má absorção em portadores de DC quando não tratados e ganho de peso após o início do tratamento, estuda-se se há uma relação negativa entre a doença celíaca e a atividade física e se a adesão à dieta melhora as condições para a sua prática<sup>11</sup>. A atividade física ainda não foi explorada como potencial auxiliar no tratamento para portadores da DC, porém, com base em pesquisas anteriores, ela exerce claramente um efeito importante na melhora da qualidade de vida, na cognição e na *performance* de pessoas que apresentam outras doenças crônicas<sup>12</sup>.

Inicialmente, serão discutidas a doença e suas consequências. Em seguida, a relação entre os nutrientes e os portadores de DC e sua associação com a prática de atividade física.

## ► Definição e prevalência

A doença celíaca é uma enteropatia imunomediada que procura intolerância permanente ao glúten ingerido em indivíduos geneticamente predispostos. A expressão da doença celíaca ocorre por fatores imunológicos, genéticos e ambientais e pela presença de glúten na dieta e resulta em lesões intestinais de variável gravidade<sup>5</sup>.

A DC pode se manifestar das seguintes formas: clássica, não clássica ou latente e assintomática. DC clássica é caracterizada por manifestações gastrintestinais associadas ou não a outros sintomas, tais como diarreia crônica, déficit de crescimento, anemia ferropriva não curável, emagrecimento e falta de apetite, distensão abdominal, vômitos, dor abdominal, osteoporose, esterilidade, abortos de repetição, inchaço das pernas, apatia, modificação do humor, dificuldade para dormir, alterações na pele, fraqueza das unhas, queda de pelos, alterações do ciclo menstrual e desnutrição aguda, que podem levar o paciente à morte na falta de diagnóstico e tratamento adequados<sup>5,12</sup>.

As formas não clássicas se caracterizam por quadro monossintomático, no qual as manifestações digestórias estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Os pacientes desse grupo podem apresentar manifestações isoladas, como baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à ferroterapia oral, artralgia ou artrite, constipação intestinal, hipoplasia do esmalte dentário, osteoporose, esterilidade, irritabilidade, fadiga, baixo ganho de peso<sup>5</sup>. O Quadro 40.1 apresenta as manifestações clínicas da DC.

A prevalência da DC vem aumentando no mundo, tanto na população em geral quanto em grupos de risco, como pacientes com “síndrome do intestino irritável”, diabetes do tipo 1 e outras doenças autoimunes<sup>1</sup>. De modo geral, a DC abrange diversos países e a prevalência da doença



parece ser de cerca de 0,5 a 1% da população, acometendo com igual frequência crianças de ambos os sexos, porém, em adultos, duas vezes mais pessoas do sexo feminino. Estima-se que, em países desenvolvidos, para cada indivíduo diagnosticado existam 5 a 10 casos sem diagnóstico, possivelmente em função da ausência dos sintomas ou da falta de conhecimento acerca da DC. Em países em desenvolvimento esse número é bem superior, mas ainda não estimado<sup>12</sup>.

Estudo realizado por Garcias<sup>13</sup> de rastreamento de prováveis casos de DC entre pacientes adultos usuários de laboratórios de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília mostrou que a prevalência da DC nesses indivíduos foi de 1:501, nas formas silenciosa e clássica. Outro estudo, de Modeli<sup>14</sup>, consistiu em rastreamento de prováveis casos de DC entre crianças usuárias de laboratório de análises clínicas desse mesmo hospital, mostrando prevalência de 1:215. Apesar dos estudos desenvolvidos, a DC ainda é pouco conhecida e seus sintomas podem ser confundidos com outros distúrbios. Geralmente, manifesta-se na infância, entre o primeiro e o terceiro anos de vida, podendo, entretanto, surgir em qualquer idade, inclusive na adulta<sup>10</sup>.

QUADRO 40.1		Manifestações clínicas da doença celíaca não tratada.	
Doença celíaca		Manifestações	
Clássica		Distensão abdominal, anorexia, irritabilidade, diarreia crônica, vômito, perda de peso involuntária, fadiga e perda de massa muscular	
Não clássica		Artrite, estomatite, constipação intestinal, defeitos no esmalte dentário, dermatite herpetiforme, anemia, hepatite, atraso puberal, dor abdominal, baixa estatura	
Doenças associadas			
Doenças autoimunes		Diabetes tipo 1, tireoidite, síndrome de Sjögren, dentre outras	
Distúrbios neurológicos e psicológicos		Ataxia, autismo, depressão, epilepsia, ansiedade	
Infertilidade			
Câncer			
Osteoporose/osteopenia			
Síndrome de Down			
Síndrome de Turner			
Síndrome de William			
Deficiência de imunoglobulina A			

A doença manifesta-se por mecanismo em que o contato da prolamina (fração do glúten) com as células do intestino delgado provoca uma resposta imune a esta fração, com produção de anticorpos, e esta resposta imune provoca danos no intestino<sup>12</sup>.

Primariamente, afeta a mucosa das porções proximal e média do intestino delgado, apesar de os segmentos mais distais também poderem estar envolvidos. A atrofia e o achatamento das vilosidades limitam a área disponível para absorção de nutrientes e conduzem a distúrbios nutricionais e outras afecções, que serão discutidas posteriormente<sup>15</sup>.

## ► Tratamento

Atualmente, a única forma de tratamento da DC é a eliminação do glúten da alimentação. A fim de atender às necessidades específicas, como as dos celíacos, surgem os produtos para fins especiais que são, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), alimentos especialmente formulados ou processados, nos quais se introduzem modificações no conteúdo dos nutrientes adequados a dietas diferenciadas e/ou opcionais, com vistas às necessidades de pessoas em condições metabólicas e fisiológicas específicas<sup>16</sup>. Nessa categoria incluem-se os alimentos com restrição de nutrientes – carboidratos, proteínas, gorduras, sódio ou outros destinados a fins específicos; os alimentos para ingestão controlada de nutrientes; e os alimentos para grupos populacionais específicos.

No Brasil, há vários estudos que buscam melhorar a qualidade de vida dos portadores de DC em relação à dieta. Em 2006, Zandonadi *et al.*<sup>17</sup> desenvolveram preparações para celíacos priorizando isenção de glúten e redução energética e lipídica para evitar o ganho ponderal pós-tratamento e a transgressão à dieta. Com isso, houve aumento de fibras nos alimentos desenvolvidos com *psyllium* como substituto de glúten. Ainda que, sob o aspecto legal, a ANVISA não estabeleça que os alimentos adicionados de prebióticos possam apresentar a propriedade de alegação funcional e/ou de saúde, a literatura relata que o *psyllium* é considerado um alimento prebiótico e, puro ou em preparações, é utilizado para melhora das condições patológicas do trato gastrointestinal (principalmente em casos de constipação intestinal e diarreia)<sup>18</sup>.

Alimentos prebióticos têm compostos não digeríveis, que estimulam seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias benéficas ao organismo no cólon intestinal. Como consequências, restabelecem o equilíbrio da flora intestinal, estimulam o sistema imunológico e inibem ou reduzem a atividade carcinogênica<sup>19</sup>. Dessa forma, podem auxiliar a melhora dos sintomas e afecções associadas à DC, pois o processo fermentativo desencadeado pelo efeito bifidogênico pode modular as funções intestinais e o metabolismo dos lipídios; favorecer a produção de vitaminas, principalmente do complexo B; reduzir a concentração de amônia no sangue; promover a restauração da flora intestinal; aumentar a biodisponibilidade do cálcio; reduzir o risco de desenvolver hipertrigliceridemia e hiperglicemia<sup>18,20–22</sup>.

Com a dupla função de substituir o glúten no desenvolvimento de alimentos especiais e de veicular prebióticos, o *psyllium* já foi acrescentado a massas de panificação, tradicionalmente feitas com farinha de trigo, produzidas com redução da quantidade de farinha de trigo e adição de

outras farinhas com *psyllium*, para melhorar características obtidas por retenção de água e gelatinização, por Haque<sup>23</sup> e Zandonadi<sup>18</sup>.

A dieta do portador de DC é diferenciada daquela dos indivíduos não portadores pela exclusão de alimentos que contêm glúten. Porém, isso não significa deixar de consumir alimentos como pães, bolos, massas, biscoitos, mas sim utilizar alternativas que não contenham glúten. Apesar de não serem tão facilmente encontrados no mercado, podem ser produzidos em casa<sup>17</sup>. Para demonstrar a importância da dieta isenta de glúten para os portadores de DC, um estudo comparou indivíduos com DC em dieta isenta de glúten (n = 15) e outro grupo com alimentação parcialmente isenta de glúten (n = 10). Após avaliação, aqueles com dieta isenta de glúten apresentaram maior ganho de massa muscular e peso que os indivíduos que não estavam em tratamento<sup>11</sup>.

Portadores de DC necessitam de orientações para dieta. Esse suporte consiste em informar, ensinar e treinar os celíacos na escolha de alimentos e preparações isentas de glúten. A aceitação da dieta isenta de glúten está condicionada à explicação inicial da necessidade da dieta e da implicação prática da adesão ou não ao tratamento<sup>2</sup>.

Além dos pacientes, há necessidade de se orientar a população, principalmente pessoas que trabalham em área de produção e *chefs* de cozinha, sobre essa doença e a possibilidade da contaminação de alimentos pelo glúten. Um estudo realizado por Karaje *et al.*<sup>24</sup> mostrou que, entre o grupo de *chefs* estudados (n = 322), apenas 17% já haviam ouvido falar sobre a doença, porém, não tinham conhecimento sobre ela, o que dificulta a alimentação do celíaco fora de casa e, consequentemente, a adesão ao tratamento.

Os ingredientes mais utilizados em substituição à farinha que contém glúten são as farinhas de arroz, mandioca e milho; féculas de batata e mandioca, amido de milho, quinoa, amaranto. Assim como em indivíduos não portadores de DC, a alimentação inadequada conduz à dificuldade na prática de atividade física ou queda na *performance*<sup>11</sup>.

## ► Consequências da doença celíaca

A DC não tratada provoca má absorção, que está diretamente relacionada à total ou parcial atrofia das vilosidades da mucosa intestinal, podendo voltar ao normal após adesão do paciente a uma dieta isenta de glúten. A única terapia efetiva é a abstinência de cereais que contenham glúten – trigo, aveia, cevada e centeio<sup>15</sup>.

As principais consequências da DC são desnutrição, déficit do crescimento, anemia, distensão e dor abdominal, osteoporose, esterilidade, alterações na pele, fraqueza das unhas, alterações do ciclo menstrual, fadiga<sup>5</sup>. Além da anemia por deficiência de ferro, a DC pode levar à deficiência de vários outros minerais, como cálcio, magnésio, zinco, selênio e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e hidrossolúveis (tiamina, piridoxina, B<sub>12</sub>, niacina e ácido fólico)<sup>25</sup>.

Apesar de a DC acometer com igual frequência indivíduos sedentários, praticantes de atividade física ou atletas, os efeitos apresentados por esta doença são maiores e oferecem mais risco a estes dois últimos grupos<sup>26</sup>. Em portadores de DC, os quadros de desnutrição e hipernutrição são muito comuns. A desnutrição decorre da má absorção de nutrientes e possíveis sintomas da DC não tratada, causando inadequação de ingestão e absorção de nutrientes. Em 2003, estudos no Canadá mostraram que 64% dos celíacos relataram perda ponderal intensa anterior ao diagnóstico<sup>11</sup>.

Outro estudo realizado por Murray *et al.*<sup>27</sup> mostrou que grande parte dos pacientes relataram perda ponderal durante os 6 meses anteriores ao diagnóstico da doença. Porém, continuaram com a perda após o início do tratamento, pois os pacientes não tinham facilidade em encontrar ou produzir alimentos isentos de glúten<sup>26</sup>. A perda de peso anterior ao diagnóstico é muito comum e pode levar à morte. O diagnóstico é dificultado devido à diversidade de sintomas e à falta de conhecimento da população sobre essa doença<sup>26</sup>.

Um estudo de caso publicado em 2005 revelou o diagnóstico de DC em uma atleta de tênis que tinha déficit de estatura em relação aos parentes de primeiro grau, além de artralgia, mialgia, diarreia crônica, eczema e fadiga. Sem diagnóstico, a atleta mostrava redução na *performance* e dificuldades no treinamento. Após o diagnóstico e o tratamento, voltou aos treinamentos e competições, com recuperação de *performance*<sup>25</sup>.

Apesar de não ser um exame de rotina dos médicos, é importante o diagnóstico da DC em atletas sintomáticos e assintomáticos, por duas principais razões: primeiro, em indivíduos sintomáticos há regressão dos sintomas pela manipulação da dieta; e também as complicações da DC resultantes da má absorção podem ser prevenidas ou melhoradas. Assim, haverá recuperação ou melhora na *performance*<sup>28</sup>.

Já nos indivíduos em tratamento, diferentemente dos estudos citados, verifica-se um quadro de hipernutrição decorrente da maior absorção de nutrientes e possíveis melhoras dos sintomas, que conduz à maior ingestão alimentar, somando-se a isto o fato de os alimentos para celíacos normalmente conterem maior quantidade de lipídios em sua composição. Após o início do tratamento com dieta isenta de glúten, a maior parte dos pacientes celíacos, aproximadamente 84%, tem aumento de peso em razão desses aspectos<sup>24</sup>.

Todas as ocorrências relacionadas à DC não tratada – perda ou ganho ponderal, sintomatologia e consequências da doença – podem acarretar dificuldade de prática de atividade física, mas também, contrariamente, pode-se ter a atividade física como aliada no controle de peso e sintomatologia<sup>24</sup>.

Um estudo de Mancilla *et al.*<sup>29</sup> mostrou a prevalência de manifestações clínicas em portadores de DC (Quadro 40.2). Essas manifestações podem prejudicar a prática de atividade física, porém, podem ser melhoradas por ela.

Prevalência de manifestações clínicas em portadores de doença celíaca <sup>29</sup> .	
Manifestação	Ocorrência (%)
Diarreia	78
Dor abdominal	38
Desnutrição	38
Distensão abdominal	27

Esteatorreia	21
Fadiga	16
Edema	8

## ► Doença celíaca e composição corporal

A desnutrição é frequentemente encontrada em pacientes celíacos. De fato, a má absorção consequente da lesão da mucosa intestinal pode provocar leves a graves distúrbios nutricionais, dependendo do grau da doença e do período de não adesão à dieta<sup>30</sup>. O principal problema da doença celíaca em adolescentes é a baixa adesão à dieta isenta de glúten, que pode levar a um déficit no crescimento<sup>31</sup>.

Um relato de caso mostrou a redução de *performance* de uma atleta de voleibol antes do diagnóstico e do tratamento adequados. A atleta teve perda ponderal de 8 kg em 20 dias, perda de apetite, perda de massa muscular, fadiga, diarreia e vômito após as refeições. Depois do tratamento da DC, a atleta voltou a treinar em condições normais e recuperou a *performance*<sup>32</sup>.

De acordo com um estudo elaborado por De Lorenzo *et al.*<sup>30</sup>, após adesão à dieta isenta de glúten a maior parte dos adolescentes com DC mostrou massa gorda comparável com a do grupo dos indivíduos saudáveis na mesma faixa de idade e de mesmo sexo, comprovando a melhora da desnutrição com a retirada de glúten da dieta.

O tratamento da DC com dieta isenta de glúten por aproximadamente 1 ano – podendo ser mais ou menos, dependendo do grau de comprometimento da saúde do paciente – conduz à normalização das vilosidades e consequente correção da desnutrição, havendo ganho de massa gorda<sup>33</sup>.

A avaliação da composição corporal é de extrema relevância para o acompanhamento de pacientes celíacos<sup>29</sup>. Nesses pacientes, um cuidadoso acompanhamento da composição corporal é importante para a predição da necessidade calórica, para a *performance* na atividade física e, indiretamente, para a formação de massa muscular<sup>34</sup>.

González *et al.*<sup>35</sup> compararam, entre indivíduos não portadores de DC, portadores de DC que aderiram ao tratamento e portadores de DC que não aderiram ao tratamento, o peso, a estatura, o índice de massa corporal (IMC) e os percentuais de gordura e massa magra, como se observa na Quadro 40.3.

A partir desses dados, observam-se diferenças, principalmente estatural e ponderal, em que os indivíduos que não aderem ao tratamento apresentam maior predisposição à desnutrição. A correção da desnutrição, segundo Corazza *et al.*<sup>36</sup>, está parcialmente ligada à hiperfagia gerada com a redução dos sintomas da DC após o tratamento. Esse fenômeno pode explicar o excesso de peso e o ganho de massa gorda por portadores da DC depois do tratamento.

A desnutrição leva à falta de aporte energético e/ou de nutrientes necessários para a prática de atividade física, fazendo com que os portadores dessa doença deixem de se exercitar.

Por outro lado, após a adesão ao tratamento, ocorre o ganho de peso, proveniente de aumento de massa gorda. De acordo com a pesquisa de De Lorenzo *et al.*<sup>30</sup>, que avaliou a composição corporal de adolescentes, a dieta isenta de glúten não causou ganho ponderal por massa gorda,

mas por aumento de massa muscular em indivíduos que praticavam atividade física regularmente, o que mostra a importância da atividade física para a promoção de saúde em pacientes que aderem ao tratamento. Portanto, é necessário que o portador de DC pratique atividade física para que as mudanças da composição corporal não o levem a um quadro de obesidade.

A prática de atividade física pode auxiliar em diversos aspectos, como a melhora da contração muscular intestinal, que promove a melhora da constipação intestinal, sintoma muito comum da DC não tratada<sup>37</sup>; a eliminação de gases; o controle de peso; e melhora das funções metabólicas. Esses são os mesmos benefícios causados pela atividade física em indivíduos saudáveis.

Porém, mesmo após adesão ao tratamento e prática de atividade física regular, os pacientes celíacos frequentemente necessitam de suplementos como cálcio, ferro e vitamina D. Isso se deve ao fato de as lesões na mucosa intestinal variarem lentamente em resposta ao tratamento e também às outras doenças associadas à DC em alguns pacientes<sup>24</sup>.

Diante desse quadro, observa-se que diversas doenças que decorrentes da privação de nutrientes em indivíduos não celíacos acometem também indivíduos celíacos por limitação de alimentos que podem ser ingeridos e, principalmente, em função da má absorção intestinal. Com a recuperação das vilosidades, é importante a suplementação de nutrientes para compensar o período pouco absorutivo<sup>24</sup>.

QUADRO 40.3		Comparação entre composições corporais.	
	Grupo-controle	DC em tratamento	DC não tratada
<i>n</i>	85	12	20
Idade (anos)	45 ± 12	43 ± 13	37 ± 16
Peso (kg)	60,4 ± 9,1	54,6 ± 5,6	45,7 ± 8,1
Estatura (cm)	159,4 ± 6	155,1 ± 5,9	154,6 ± 6,9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 ± 3,6	23,2 ± 3,3	19 ± 3
Gordura (%)	35,3 ± 7,1	31,6 ± 8,4	21,9 ± 9,7
Massa muscular (kg)	36,9 ± 3,6	35,5 ± 3,3	33,5 ± 3,7

DC = doença celíaca; IMC = índice de massa corporal. Adaptada de González *et al.*<sup>35</sup>.

► Doença celíaca e deficiência de nutrientes

Como observado anteriormente, a DC pode apresentar diversas consequências em que a



deficiência de minerais pode estar envolvida: desnutrição, déficit do crescimento, anemia, osteoporose, esterilidade, distúrbios reprodutivos (Quadro 40.4), alterações na pele, fraqueza das unhas, alterações do ciclo menstrual e fadiga<sup>5</sup>. Além disso, pode levar à deficiência de vários minerais, como ferro, cálcio, magnésio, zinco, cromo e selênio<sup>24</sup>.

Durante as duas últimas décadas, o espectro de sinais clínicos da DC em adultos vem sendo modificado. Aproximadamente 60% dos casos são descobertos por manifestações extraintestinais. Além disso, estudos recentes que utilizam métodos sorológicos para o diagnóstico da DC revelam a existência das formas latente e silenciosa<sup>15</sup>. O aumento da frequência de achados da doença celíaca atípica (silenciosa), em virtude da melhoria dos métodos diagnósticos, tem contribuído para a estimativa correta da prevalência da doença, reduzindo os riscos de deficiências nutricionais e malignidade.

Um estudo realizado por Kupper<sup>38</sup> revelou as deficiências de nutrientes mais comuns associadas à DC (Quadro 40.5).

Sabe-se que pacientes celíacos adultos têm predisposição a distúrbios nos ossos e no metabolismo de minerais<sup>35</sup>. Nos casos de DC clássica, o grande dano ao intestino pode requerer um longo tratamento com a dieta isenta de glúten para se alcançar a adequada absorção de minerais<sup>39</sup>.

A importância da nutrição na reprodução é bem estabelecida. Distúrbios reprodutivos em pacientes celíacos, como demonstrado no Quadro 40.4, são causados por deficiências nutricionais, como consequência da má absorção de nutrientes. Além disso, pode haver a oligomenorreia ou amenorreia, em mulheres, o que pode prejudicar seu desenvolvimento e, além da infertilidade, causar distúrbios nutricionais e impedir a prática de algumas modalidades esportivas.

Deficiências nutricionais na doença celíaca e distúrbios reprodutivos relacionados.	
Deficiências nutricionais na doença celíaca	Distúrbios reprodutivos
Zinco	Problemas de fertilidade
	Aborto espontâneo
	Malformação congênita
	Nascimento prematuro
	Pré-eclâmpsia
	Retardo no crescimento intrauterino
Selênio	Problemas de fertilidade

Ferro	Morbidade e/ou mortalidade materna e/ou fetal
Folato	Malformação congênita
	Abortos espontâneos recorrentes
	Pré-eclâmpsia

Adaptada de Rostami *et al.*<sup>1</sup>.

## QUADRO 40.5

### Deficiências de nutrientes mais comuns em doença celíaca.

Diagnóstico	Dieta isenta de glúten	Produtos isentos de glúten
Caloria/proteína		
Fibra	Fibra	Fibra
Ferro	Ferro	Ferro
Cálcio	Cálcio	
Vitamina D	Vitamina D	
Magnésio	Magnésio	
Zinco		
Folato, niacina, B <sub>12</sub> , riboflavina	Folato, niacina, B <sub>12</sub> , riboflavina	Folato, tiamina, riboflavina e niacina

Adaptado de Rostami *et al.*<sup>1</sup>.

## ► Cálcio

O tecido ósseo é formado por células (osteoblastos e osteoclastos), minerais (cálcio e fósforo) e matriz orgânica (proteínas colágenas e não colágenas). Os osteoblastos sintetizam e mineralizam a matriz proteica, enquanto os osteoclastos promovem a reabsorção óssea, mantendo assim uma constante remodelação tecidual. O paratormônio (PTH) e a vitamina D são os principais reguladores da homeostase do cálcio<sup>40</sup>.

Em pesquisa realizada em 2000, indivíduos avaliados com DC assintomática, em comparação

com grupo-controle de mesmo sexo e idade, apresentaram baixa densidade mineral óssea (DMO), mais significativa em pacientes celíacos em período de puberdade, que mostraram baixa ingestão de cálcio, proteína e calorias em relação ao grupo-controle. Esse fato também se deve à má absorção de cálcio, relacionada à modificação das vilosidades intestinais<sup>41</sup>.

Entre os fatores de risco para um menor pico de massa óssea estão sexo feminino, raça caucasiana, puberdade tardia, baixa ingestão de nutrientes (cálcio, vitaminas, calorias), tabagismo, consumo excessivo de álcool, peso inadequado para a idade e falta de atividade física, fatores diretamente associadas à DC não tratada<sup>39</sup>.

A diminuição da atividade física resulta em redução da tensão mecânica sobre os ossos e consequente diminuição do estímulo para sua formação<sup>39</sup>.

Segundo dados da pesquisa realizada por Muzzo *et al.*<sup>41</sup>, pacientes celíacos não apresentaram significativa mudança na estrutura e no estado nutricional durante a suplementação com cálcio e vitamina D. Porém, após 24 meses dessa suplementação, houve melhora significativa na DMO.

Portanto, vê-se a importância da suplementação de cálcio em pacientes celíacos para melhorar a massa óssea perdida em função da má absorção e da dificuldade de transporte de cálcio e para prevenção da osteoporose. Além disso, os atletas, se não forem bem orientados sobre a alimentação, a atividade física extenuante agrava o surgimento de osteoporose e/ou osteopenia.

Embora a dieta isenta de glúten acarrete aumento da absorção intestinal de cálcio nos pacientes com DC, os distúrbios do metabolismo ósseo podem persistir e impedir a completa restituição da DMO<sup>42</sup>.

Outros estudos com pacientes de faixa etária pediátrica demonstraram que a dieta isenta de glúten também promove aumento da DMO para este grupo. Porém, corroborando o achado de Muzzo *et al.*<sup>41</sup>, discute-se se há restituição completa da DMO com a evolução do tratamento dietético. O pico de massa óssea é obtido até o final da adolescência, o que enfatiza a importância de adequadas ingestão e absorção do cálcio nessa faixa etária<sup>41</sup>.

Em indivíduos adultos com osteoporose têm sido encontrados anticorpos antigliadina e antiendomísio, sugerindo a existência de danos na mucosa intestinal como consequências de uma dieta em que há glúten para portadores da DC. Esses achados contribuem para o diagnóstico da DC assintomática, uma vez que os celíacos formam um potencial grupo de risco para doenças metabólicas ósseas. A osteoporose e a osteopenia têm sido reconhecidas como consequências da DC e constituem os maiores problemas relacionados a fraturas ósseas<sup>43</sup>.

A osteoporose é uma doença metabólica caracterizada por baixa densidade mineral óssea. O aumento da expectativa de vida faz com que a osteoporose seja considerada um problema de saúde pública, devido à maior suscetibilidade a fraturas. Assim, é de extrema importância proceder ao rastreamento de grupos de risco para DMO baixa, a fim de indicar o tratamento adequado.

A DC promove alta incidência de fraturas ósseas no esqueleto periférico. Os adultos com DC têm maior risco para baixa DMO devido à dificuldade de absorção e transporte de cálcio anteriormente relatada<sup>41</sup>.

Situações que cursam com atraso puberal em adolescentes de ambos os sexos – tais como doenças inflamatórias crônicas, hipogonadismo, anorexia nervosa ou amenorreia induzida por exercícios – também podem ser apontadas como causadoras de osteoporose e podem estar relacionadas tanto à DC quanto à atividade física exaustiva associada à alimentação inadequada<sup>39</sup>.

Em DC, o mecanismo de perda óssea parece estar relacionado à má absorção de cálcio, com

consequente hiperparatireoidismo secundário. O aumento da secreção de para-tormônio acelera a perda cortical óssea. A má absorção de vitamina D também contribui para a baixa DMO, embora represente um fator de menor importância. Outros fatores que acarretam DMO reduzida são redução dos níveis de hormônios sexuais, deficiências de elementos-traço e magnésio e efeitos deletérios da liberação de citocinas pelo intestino inflamado<sup>41</sup>.

Estudos anteriores mostram que indicadores do metabolismo mineral e ósseo confirmam o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes com DC<sup>42</sup>. De acordo com estudo de Ferreti *et al.*<sup>43</sup>, após um ano de dieta isenta de glúten houve aumento significativo de cálcio sérico, levando os indivíduos estudados aos níveis de normalidade.

A dieta de pacientes celíacos para prevenção da osteoporose deve ser isenta de glúten, rica em alimentos com alto teor de cálcio e controlada em fosfatos, presentes principalmente em refrigerantes. Recomenda-se ainda a restrição da ingestão de sódio, pois, quando ingerido em grandes quantidades, aumenta a excreção renal de cálcio. A ingestão diária de cálcio recomendada varia de acordo com a idade do indivíduo, porém, ainda não há consenso sobre a recomendação diferenciada para indivíduos que apresentam deficiência de absorção e atividade física muito intensa<sup>42</sup>.

O cálcio pode ser encontrado em várias fontes alimentares<sup>39</sup>. Leite e derivados são amplamente utilizados pela população como fontes de cálcio, porém, ainda é controverso o consumo de leite como principal fonte deste nutriente. Sabe-se que grande parte da população mundial sofre de alergia ou intolerância – mesmo que ocultas – a componentes desses produtos. Além disso, portadores de DC têm maior predisposição à alteração na permeabilidade intestinal, disbiose e associação com outras alergias e intolerâncias alimentares, não lhes sendo, portanto, recomendado o uso de leite e derivados como fontes de cálcio para estes indivíduos.

Estima-se que, em crianças, 75% do cálcio ingerido são absorvidos. Em adultos, esse valor é reduzido a aproximadamente 30%. Distúrbios nutricionais causam redução da DMO, tendo como aliada a suplementação de cálcio em adultos jovens, que promove o aumento da densidade mineral óssea<sup>42</sup>.

A atividade física deve ser estimulada para prevenção da osteoporose. Atividades como andar, correr e fisioterapia com pesos mostram mais efeito nos ossos que as atividades que não recebem carga, como bicicleta e natação. A atividade física deve ser exercida de modo regular (3 a 4 vezes/semana, durante no mínimo 30 min). No entanto, adolescentes do sexo feminino que praticam exercícios com grande intensidade podem desenvolver amenorreia, prejudicando o ganho de massa óssea<sup>39</sup>.

O exercício físico estimula o ciclo de remodelação óssea. A manutenção mineral óssea e a hiperplasia do osso dependem do tipo e da frequência dos exercícios e também da ingestão e da absorção desse mineral. Quando a intensidade e a frequência da atividade são reduzidas, os efeitos osteogênicos são rapidamente perdidos.

A atividade física excessiva, como em atletas, deve ser evitada pelo grupo de celíacos, pois já há deficiência na absorção de cálcio e na DMO e, além disso, pode provocar deficiência estrogênica por disfunção hipotalâmica (muito comum em ginastas).

Foi comprovado que deficiências ósseas ocorrem em pacientes com DC clássica e não clássica, porém, a densidade mineral óssea também é prejudicada por níveis de estrogênio. O aumento da incidência de anormalidades menstruais em mulheres indica que pode haver deficiência desse hormônio e esta situação certamente contribui para a perda de massa óssea em

portadores de DC<sup>35</sup>.

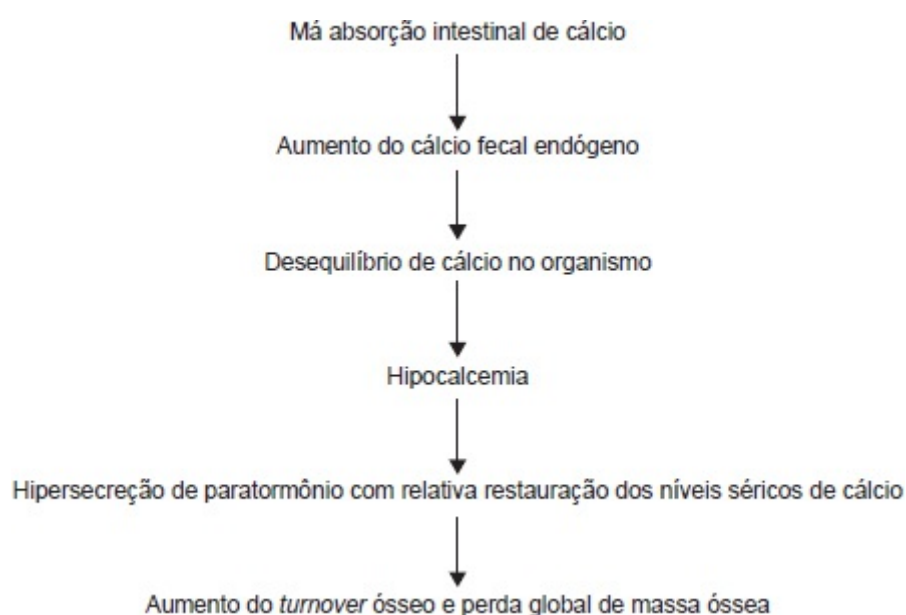
O osso apresenta maior suscetibilidade à perda de sua massa pela inatividade do que à capacidade de ganhá-la com o aumento da atividade física. A perda de 1% de massa óssea após uma semana de restrição demora cerca de um ano para ser recuperada com o aumento da atividade física<sup>39</sup>.

Portanto, para pacientes com DC é importante a atividade física para ajudar a prevenção da osteoporose, já que esta é uma doença diretamente relacionada à DC.

Na maior parte dos portadores de DC, a sequência de alteração do metabolismo do cálcio ocorre conforme demonstrado na Figura 40.1.

## ■ Magnésio, zinco e cromo

A deficiência de magnésio tem sido encontrada em pacientes celíacos sintomáticos e assintomáticos<sup>44</sup>. Na doença celíaca, a parte proximal do intestino é a região mais afetada (atrofia vilositária, infiltração linfocitária, hipertrofia das criptas). A absorção do magnésio ocorre principalmente no segmento ilíaco do intestino e é melhor quando o suprimento de magnésio está baixo. Em contraste com a DC sintomática, apesar da atrofia vilositária em pacientes subclínicos, os sintomas da má absorção (diarreia e vômitos) estão ausentes. Isso explica a diferença na frequência de deficiência de magnésio entre esses grupos encontrada em estudo realizado por Rujner *et al.*<sup>44</sup>, em 2004.



**Figura 40.1** Alteração no metabolismo de cálcio em portadores de doença celíaca. Adaptada de Scotta *et al.*<sup>39</sup> e Ferretti *et al.*<sup>43</sup>.

Na DC clínica, a deficiência de magnésio é causada por rápida passagem pelo trato digestório, esteatorreia e baixa ingestão de alimentos devido à perda de apetite. Porém, isso não ocorre na DC assintomática. De acordo com o estudo citado anteriormente, pacientes celíacos assintomáticos, sintomáticos em tratamento com dieta isenta de glúten e grupo sem DC mostraram níveis de deficiência de magnésio semelhantes, não por baixa absorção e, sim, por deficiência na ingestão<sup>43</sup>.

A deficiência de magnésio em praticantes de atividade física pode causar espasmos

musculares, fraqueza, acãibra e dores musculares em exercícios prolongados<sup>45</sup>. Portanto, cuidados com pacientes sintomáticos relacionados à dieta isenta de glúten são muito importantes para prevenir a deficiência de magnésio.

Magnésio, cálcio e proteína são muito importantes durante a fase de crescimento, principalmente na fase de estirão, em especial na formação da massa óssea. A deficiência desses nutrientes pode levar a distúrbios da mineralização óssea e surgimento de doenças (osteoporose, osteopenia). A prática de atividade física pode auxiliar na recuperação ou na prevenção desses distúrbios. Porém, dependendo do grau de comprometimento ósseo, pode levar o indivíduo à não realização da atividade física por dores, inchaços e fraturas<sup>46</sup>.

Magnésio, zinco e cromo são minerais importantes para a manutenção da saúde e da função fisiológica. Regulam todo o metabolismo do organismo, incluindo a utilização de energia e a *performance*. Em indivíduos fisicamente ativos, a ingestão adequada desses nutrientes resulta em capacidade de aumento do gasto energético e melhora da *performance*<sup>45</sup>. Além disso, a má absorção e a consequente deficiência de zinco podem agravar ou promover uma atrofia das vilosidades intestinais, pois o zinco participa da formação das metaloenzimas necessárias para o processo de digestão e absorção de nutrientes por ter parte na produção de ácido clorídrico<sup>37</sup>. A suplementação em excesso de ferro e cálcio, muito comum entre os portadores de DC, pode reduzir a absorção de zinco, prejudicando o quadro.

A suplementação de magnésio e zinco aparentemente melhora a resistência e o metabolismo muscular<sup>45</sup>. O cromo tem sido muito estudado por estar relacionado ao metabolismo da glicose, facilitando a ação da insulina, assim apresentando função anabólica. Como observado, a DC é associada ao diabetes, portanto, a ingestão adequada de cromo por portadores de DC torna-se uma aliada da atividade física e do controle do diabetes.

A suplementação com cromo envolve o aumento de massa muscular e a redução de gordura. Esses três elementos (cromo, magnésio e zinco) têm função de melhorar potencialmente a transformação da energia ingerida pela ingestão de alimentos em energia requerida para o trabalho, para integração fisiológica e para melhorar a *performance* física<sup>45</sup>.

Observou-se a necessidade de dieta isenta de glúten para portadores da DC para que não haja deficiência de magnésio, cromo e zinco, pois um aporte adequado de magnésio leva à melhora da *performance* de atletas e/ou praticantes de atividade física e a deficiência destes minerais pode provocar queda do rendimento durante o exercício físico<sup>46</sup>.

## ■ Ferro

A deficiência de ferro é uma das consequências da DC mais encontradas em adultos e a correta regulação da expressão do transportador de ferro no intestino (DMT1), proteína localizada na microvilosidade intestinal, pode conduzir à melhora do quadro de anemia. Essa proteína tem maior expressão em pacientes anêmicos. Assim, também em pacientes celíacos a expressão dessa proteína se encontra reduzida naqueles não anêmicos. A DC sozinha não modula a expressão dessa proteína nas células duodenais<sup>47</sup>.

Na DC, a prevalência da anemia não responsiva à suplementação oral de ferro vem aumentando, sendo necessárias neste caso a suplementação com ferro e a dieta isenta de glúten<sup>47</sup>.

A deficiência de ferro com DC está relacionada ao desequilíbrio entre a absorção e a perda de ferro<sup>46</sup>. Apesar de não haver consenso sobre a melhora da *performance* em indivíduos que não



apresentam deficiência desse mineral, o suplemento de ferro é geralmente utilizado por atletas. Porém, mudanças fisiológicas induzidas pelo exercício podem causar deficiência de ferro e redução nas concentrações de ferritina e hemoglobina no sangue, o que pode prejudicar a *performance* do atleta e também provocar fadiga em praticantes de atividade física<sup>48</sup>.

Em atletas de alto rendimento, pode ocorrer uma falsa anemia, a qual é transitória, principalmente no início do treinamento, devido à hemodiluição decorrente do aumento do plasma sanguíneo e lento aumento na quantidade de hemácias para acompanhar este aumento de volume. A concentração de ferritina sérica é reduzida durante o treino, conduzindo à indução da deficiência de ferro no pós-exercício<sup>47</sup>.

Uma pesquisa mostrou que em atletas a absorção de ferro é maior que no grupo-controle. Portanto, a atividade física pode ser importante para a absorção de ferro em pacientes celíacos, apesar de se saber que a anemia em portadores de DC só é revertida com a adesão à dieta isenta de glúten<sup>46</sup>.

Além da importante função como constituinte da hemoglobina, o ferro é componente importante de muitas outras enzimas do complexo mitocondrial da cadeia transportadora de elétrons, que sofre mudanças adaptativas durante o exercício<sup>49</sup>.

A anemia pode afetar a *performance* por prejudicar a produção de hemoglobina e a distribuição de oxigênio pelos tecidos<sup>47</sup>.

Não há evidências de que a suplementação de ferro melhore a *performance* de atletas, a não ser daqueles que sofrem de anemia, em que a suplementação tem efeito significativo<sup>47</sup>.

Assim, a suplementação de ferro é recomendada para atletas que têm anemia, principalmente quando há dificuldade de absorção, como em DC ou carcinoma de cólon, porém, a necessidade de suplementação em caso de anemia transitória deve ser discutida<sup>47</sup>.

## ■ Vitaminas

As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) exercem diferentes papéis na saúde humana e também em casos específicos, como DC, atividade física, ou associação destas. A vitamina D do organismo é proveniente da dieta e, principalmente, da síntese a partir da conversão do 7-dihidrocolesterol na pele, sob a ação do calor e dos raios ultravioleta. Circula ligada à proteína (DBP) e duas enzimas citocromo P450 mitocondriais participam de sua bioativação<sup>50</sup>.

No fígado, a 25-hidroxilase catalisa a hidroxilação do C25, produzindo a 25-hidroxivitamina D (25-OHD), a forma mais abundante na circulação. Transportada ao rim, é convertida em 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]D) pela ação da 1 $\alpha$ -hidroxilase. O calcitriol ou 1,25-di-hidroxivitamina D é o principal metabólito ativo<sup>50</sup>.

O calcitriol liga-se a receptores específicos e ativos à transição de vários genes nos órgãos-alvo. A cartilagem de crescimento contém receptores intracelulares para 1,25(OH)2D e 24,25(OH)2D nos condrócitos das zonas proliferativa e hipertrófica, em que promove o aumento na concentração de cálcio, estimula a produção das interleucinas-1- $\alpha$  e 1- $\beta$  e promove a proliferação celular<sup>50</sup>.

As ações não genômicas da 1,25(OH)2D são realizadas por meio de receptores de membrana com propriedades de ligação hormonal diferentes dos receptores citosólicos e nucleares. Esses receptores desencadeiam estímulo hormonal rápido para a absorção intestinal de cálcio. Vários órgãos possuem receptores para a vitamina D (linfócitos, monócitos, adipócitos, hipófise,

próstata, timo, músculo cardíaco), indicando sua participação em outros processos fisiológicos além da formação óssea<sup>50</sup>.

A vitamina D regula a absorção e o transporte do cálcio até o enterócito e estimula o sistema de proteína carreadora localizada na região distal das vilosidades. O transporte ativo intestinal é mais importante quando há baixa ingestão de cálcio e requer uma mucosa intestinal normal para uma adequada absorção<sup>47</sup>. Na enfermidade celíaca, os pacientes apresentam defeitos na vilosidade, fazendo com que essa proteína carreadora tenha dificuldade no transporte de cálcio, prejudicando a atividade da vitamina D<sup>51</sup>.

Doenças que interferem na absorção de nutrientes – como observado na DC – levam à diminuição da massa corpórea e à perda da massa muscular, contribuindo para o desenvolvimento da osteoporose. Também as doenças que interferem na conversão da vitamina D em suas formas ativas ou na ação da vitamina D na absorção do cálcio provocam secundariamente, a diminuição da formação óssea<sup>39</sup>.

Em crianças, a deficiência de vitamina D pode resultar em raquitismo e anormalidades ósseas; entretanto, em indivíduos normais é bastante rara, principalmente devido à fortificação dos alimentos<sup>50</sup>. Porém, essa situação se aproxima muito das crianças celíacas não tratadas.

A vitamina D é absorvida no intestino delgado, região afetada pela DC não tratada, portanto, há prejuízos na absorção deste nutriente que podem causar diversos problemas citados neste capítulo<sup>50</sup>.

A osteomalacia, condição caracterizada por falha da mineralização da matriz orgânica do osso e fraqueza nos músculos proximais, é uma consequência da grave deficiência de vitamina D<sup>51</sup>.

Essas condições de fraquezas muscular e óssea podem ser desenvolvidas a partir da DC por dificuldade de absorção de vitamina D e estão diretamente relacionadas à redução da atividade física em indivíduos. A deficiência de vitamina D e o paratireoidismo secundário estão sendo comumente diagnosticados em pacientes celíacos, mas são menores em pacientes que seguem dieta isenta de glúten, pois com a reintegração das vilosidades intestinais há aumento da absorção de nutrientes.

A vitamina A, além de outras funções, tem propriedades de regulação e modulação do crescimento, diferenciação celular, síntese de algumas glicoproteínas que atuam na produção de muco e resistência a infecções<sup>49</sup>. Em portadores de DC, a imunidade pode estar baixa em razão de lesões na mucosa intestinal, desnutrição (em alguns casos) e deficiência de outros nutrientes reguladores do sistema imunológico.

A deficiência de vitamina A é um problema de saúde pública. Em condições normais, aproximadamente 70 a 90% do retinol proveniente da dieta são absorvidos. Porém, além de depender da integridade da mucosa intestinal, também depende da ingestão e da absorção de lipídios e da quantidade de proteína e zinco<sup>49</sup>, que fica prejudicada com doenças como a DC.

Fatores relacionados ao indivíduo, como estado nutricional, herança genética, metabolismo, idade e doenças metabólicas ou absorptivas explicam as diferenças verificadas na resposta sérica após ingestão de carotenoides dietéticos. A má absorção da vitamina A pode se dever também a diarreia, infestações parasitárias, infecções e inflamações intestinais que alteram a morfologia da mucosa intestinal. Além de levar à má absorção da vitamina A, a DC também interfere na sua biodisponibilidade, por dificultar a absorção de ferro e zinco<sup>47</sup>.

A vitamina E é considerada o principal antioxidante da membrana celular por inibir a ação dos radicais livres e prevenir a peroxidação lipídica. A deficiência de vitamina E já foi estudada em

animais, causando falhas reprodutivas, danos hepáticos e renais e anormalidades neurológicas. Em humanos, essa deficiência normalmente surge em pacientes com anormalidades genéticas, desnutrição proteico-energética ou deficiência de absorção de gorduras<sup>49</sup>, como portadores de DC não tratada.

O mecanismo de absorção da vitamina E ainda não está totalmente claro; sabe-se que o principal local de absorção é o intestino delgado. Nas micelas, a vitamina E solubiliza-se e assim pode ser transportada, através das membranas das bordas em escova, para o enterócito. Assim, qualquer dificuldade para tal atividade, como na DC, terá influência na absorção dessa vitamina<sup>49</sup>.

Um estudo, realizado em 2003 por Hozyasz *et al.*<sup>52</sup>, mostrou que em portadores de DC não tratada há deficiência de vitamina E, porém, com uma dieta restrita isenta de glúten pode haver reversão desse quadro.

Em atletas, a deficiência de antioxidantes pode prejudicar a *performance*, por redução da resposta do sistema imune, portanto, o tratamento da DC poderia estar associado à melhora do rendimento<sup>11,48</sup>.

A vitamina K, assim como outras vitaminas lipossolúveis, é absorvida juntamente com os lipídios no intestino delgado (jejuno e íleo). Nas células da mucosa intestinal, é incorporada aos quilomícrons. Em indivíduos adultos saudáveis, cerca de 80% desse nutriente são absorvidos. Porém, em indivíduos com lesão na mucosa intestinal, há dificuldade de absorção dessa vitamina, com prejuízos à formação óssea e maior predisposição a contusões<sup>27</sup>.

Além disso, a deficiência de vitamina K tem como resultado a diminuição da síntese de proteínas de coagulação sanguínea, podendo provocar doença hemorrágica e anemia<sup>49</sup>. Esses problemas decorrentes da deficiência de vitamina K prejudicam a *performance* de atletas e dificultam a prática de atividade física.

Acredita-se que pela má absorção de vitaminas do complexo B, ácido fólico e ferro originem-se distúrbios reprodutivos em adolescentes e adultos<sup>37</sup>. Um estudo que comparou um grupo-controle com indivíduos portadores de DC comprovou a deficiência de folato e vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>, mesmo mediante suplementação<sup>53</sup>.

A suplementação de vitaminas e minerais torna-se importante junto com terapia isenta de glúten e dieta equilibrada, porém, a maior parte dos estudos não analisou a eficácia da suplementação de nutrientes no tratamento da DC<sup>37</sup>.

## ► Considerações finais

Este capítulo buscou estudar a doença celíaca, a alimentação, a nutrição e a atividade física. Assim, observou-se que a DC não tratada pode limitar a prática de atividade física por causar uma diversidade de deficiências que provocam fadiga, dores musculares e abdominais, fraqueza óssea, surgimento de câibras, além dos sintomas que promove, como diarreia, constipação intestinal, flatulência, dores de cabeça e náuseas.

Ao mesmo tempo em que se observam esses fatores, pode-se verificar que apesar da dificuldade a atividade física promove diversos benefícios, como auxílio à formação óssea, eliminação de gases, regulação gastrointestinal e melhora da absorção de nutrientes e na compleição física. E, em indivíduos tratados, pode evitar o ganho ponderal excessivo causado por uma dieta rica em lipídios e energia, comum entre portadores de DC.

Os atletas manifestam melhor aceitação de alterações nos hábitos alimentares por estarem em

busca de melhora de *performance*. Portanto, a orientação adequada em relação à escolha e ao preparo dos alimentos é importante para evitar a ingestão involuntária do glúten, uma vez que esse é um tratamento basicamente dietético e a única forma de se evitar a DC em indivíduos predispostos é a não ingestão dessa proteína. Com a remissão dos sintomas e da má absorção, a melhora da *performance* pode ser atingida.

Vê-se, portanto, a importância da alimentação adequada aliada à prática de atividade física para promoção da saúde em indivíduos saudáveis, mas principalmente em portadores de doenças especiais.

Por se tratar de assunto pouco explorado, buscam-se incentivar estudos mais aprofundados sobre a relação benéfica da atividade física para portadores de DC, porém auxiliada por alimentação e nutrição adequadas.

## ► Referências bibliográficas

1. Rostami K, Steegers EA, Wong WY et al. Coeliac disease and reproductive disorders: neglected association. *European J Obstetrics & Gynecol Reprod Biology*. 2001;96:146-9.
2. Butterworth JR, Banfield LM. Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with coeliac disease: comparison of white Caucasian and South Asian patients. *Clin Nutr*. 2004;23:1127-34.
3. Egashira EM. O celiaco e a dieta: problemas de adaptação e alimentos alternativos. *J Ped*. 1986;8:41-4.
4. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Pediatr*. 1996;85:78-81.
5. Sdepanian VL, Moraes MB, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. *Arq Gastroenterol*. 1999;36.
6. Maki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9:231-49.
7. Mayer M, Greco L, Troncone R et al. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet. *Gut*. 1991;32:881-5.
8. Ansaldi N, Dell'Olio D, Tavassoli K et al. Aderenza allá dieta ed aspetti sociali dei pazienti com malattia celíaca. *Min Méd*. 1992;83:439-43.
9. Skeritt JH, Devery JM, Hill AS. Chemistry, celiac-toxity and detection of gluten and related prolamins in foods. *Panminerva Med*. 1991;33:65-74.
10. Associação dos Celíacos do Brasil (ACELBRA). Disponível em [www.ancelbra.org.br](http://www.ancelbra.org.br). Acesso em 06/01/2005.
11. Barella LA. The relationship of physical activity and aerobic fitness with health-related quality of life and executive function in celiac disease patients. Carolina do Norte; 2008. 174f. Tese (Doutorado em Filosofia) – University of North Carolina at Greensboro. 2008.
12. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. In: Arendt EA, Dal Bello F (eds.). *Gluten-free cereal products and beverages*. Nova York: Elsevier; 2008 (p. 1-28).
13. Garcias SG. Rastreamento de prováveis casos de doença celíaca entre pacientes adultos usuários de laboratórios de análises clínicas em hospital geral, no Distrito Federal. Brasília (DF), 2001. 76f. Dissertação (Mestrado em Neurologia Pediátrica). Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade De Brasília. 2001.
14. Modelli ICS. Rastreamento de prováveis casos de doença celíaca entre crianças usuárias de laboratório de análises clínicas em hospital geral, no Distrito Federal. Brasília (DF), 2001. 71f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília. 2001.
15. Lepers S, Cougnoux S, Colombel JF et al. Celiac disease in adults: new aspects. *Rev Med Interne*. 2004;25:22-34.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário. Disponível em <http://e-glossario.bvs.br/>. Acesso em 21/05/2006.

17. Zandonadi RP, Botelho RB, Araújo WM et al. Psyllium como substituto do glúten. Brasília, 2006. 107p. Dissertação (Mestrado). Pós-graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília. Universidade de Brasília. 2006.
18. Zandonadi RP, Botelho RBA, Araújo WMC. Psyllium as a substitute for gluten in bread. *Journal of American Dietetic Association*. 2009;109:1781-4.
19. Robertfroid MB. A European consensus of scientific concepts of functional food. *Nutrition*. 2001;16:689-91.
20. Capito SMP, Filisetti TMCC. Inulina: um ingrediente alimentar promissor. *Cad de Nutr*. 1999;18:1-11.
21. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health. *Bull IDF*. 1998;45:36-42.
22. Walker WA, Duffy LC. Diet and bacterial colonization: role of probiotics and prebiotics. *J Nutr Biochem*. 1998;9:668-75.
23. Haque A, Morris ER, Richardson RK. Polysaccharide substitutes for gluten in non-wheat bread. *Carbohydrate Polymers*. 1994;25:337-44.
24. Karaje MA, Hurlstone DP, Patel TM et al. Chefs' knowledge of coeliac disease (compared to the public): a questionnaire survey from the United Kingdom. *Clin Nutr*. 2005;24:206-10.
25. Kennedy NP, Feighery C. Clinical features of celiac disease today. *Biomed & Pharmacother*. 2000;54:373-80.
26. Leone JE, Gray KA, Massie JE et al. Celiac disease symptoms in a female collegiate tennis player: a case report. *J Ath Train*. 2005;40:365-9.
27. Murray JA, Watson T, Clearman B et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:669-73.
28. Howe WB. Celiac disease. *J Athl Train*. 2005;40:370-1.
29. Mancilla CA, Madrid SAM, Valenzuela EJ et al. Enfermedad celíaca del adulto: experiencia clínica. *Rev Med Chile*. 2005;133:1317-21.
30. De Lorenzo MDA, Di Campli C, Andreoli A et al. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2952-5.
31. Mariani P, Viti MG, Montuori M et al. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescent with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:519-23.
32. Eberman LE, Cleary MA. Celiac disease in an elite female collegiate volleyball athlete: a case report. *J Athl Train*. 2005;40:360-4.
33. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:639-43.
34. Hernandez M, Argente J, Navarro A et al. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. *Horm Res*. 1992;38:79-84.
35. González D, Mazure R, Mautalen C et al. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone*. 1995;16:231-4.
36. Corazza GR, Di Sario A, Sacco G et al. Subclinical celiac disease: an anthropometric assessment. *J Int Med*. 1994;236:183-7.
37. Oetti GJ. Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut*. 1991;32:941-4.
38. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:121-7.
39. Scotta MS, Salvatore S, Salvatoni A et al. Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1331-4.
40. Campos LMA, Liphaus BL, Silva CA et al. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Ped*. 2003;76:481-8.
41. Muzzo S, Burrows R, Burgueno M et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral

- density of celiac children. *Nutrition Research*. 2000;20:1241-7.
42. Carvalho CNM, Sdepanian VL, de Moraes MB et al. Doença celíaca em tratamento: avaliação da densidade mineral óssea. *J Ped*. 2003;79:303-8.
43. Ferretti J, Mazure R, Tanoue P et al. Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:383-90.
44. Rujner J, Socha J, Syczewska M et al. Magnesium status in children and adolescents with coeliac disease without malabsorption symptoms. *J Clin Nutr*. 2004;23:1074-9.
45. Liu L, Borowski G, Rose LI. Hypomagnesemia in a tennis player. *Phys Sportsmed*. 1983;11:79-80.
46. Lukaski HC. Micronutrients (magnesium, zinc and copper): are mineral supplements needed for athletes? *Int J Sports Med*. 1995;5:74-83.
47. Annibale B, Severi C, Chistolini A et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:132-7.
48. Zoller H, Vogel W. Iron supplementation in athletes – First do no harm. *Nutr*. 2004;20:615-9.
49. Hood DA, Kelton R, Nishio ML. Mitochondrial adaptations to chronic muscle use: effect of iron deficiency. *Comp Biochem Physiol*. 1992;101:597.
50. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 1. ed. Barueri: Manole; 2005 (878 p.).
51. Drummond FJ, Annis P, O'Sullivan K et al. Screening for asymptomatic celiac disease among patients referred for bone densitometry measurement. *Bone*. 2003;33:970-4.
52. Hozyasz KK, Chelchowska M, Laskowska-Klita T. Vitamin E levels in patients with celiac disease. *Med Wieku Rozwoj*. 2003;7:593-604.
53. Hallert C, Grant C, Grehn S et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1333-9.





# Dislipidemias

Mônica Teixeira e Maria Cristina Elias



## ► Introdução

Entre os diversos fatores envolvidos na gênese das lesões ateroscleróticas, destacam-se as dislipidemias. Investigações experimentais, clínicas, epidemiológicas e dados anatomopatológicos demonstraram claramente a relação entre as dislipidemias e a doença arterial coronariana (DAC)<sup>1</sup>.

As dislipidemias representam a alteração na concentração plasmática de uma ou mais classes de lipoproteínas que, em maior ou menor grau, predispõem à aterogênese<sup>2</sup>. A ingestão de nutrientes e a genética são variáveis que influenciam a remoção e a produção das lipoproteínas circulantes<sup>3</sup>.

Existem quatro maiores classes de lipoproteínas plasmáticas separadas em dois grupos:

- As ricas em triglicerídios, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal e pelas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, *very low density lipoproteins*), de origem hepática
- As ricas em colesterol de densidade baixa ou lipoproteínas de baixa densidade (LDL, *low density lipoproteins*) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL, *high density lipoproteins*), ricas em colesterol. Temos ainda as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL, *intermediary density lipoproteins*) e a lipoproteína (a) (Lp[a]) que resulta da ligação

covalente de uma partícula de LDL à apolipoproteína (a) (apo[a]). As lipoproteínas são relacionadas ao transporte dos lipídios<sup>4-8</sup>.

O excesso de LDL e VLDL no compartimento plasmático promove hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, respectivamente. A hipercolesterolemia pode ocorrer por defeito no gene do receptor de LDL, provocando déficit na expressão ou função dos receptores para LDL, resultando na diminuição do catabolismo da lipoproteína, principalmente no fígado. A elevação de VLDL pode estar associada ao aumento da produção da lipoproteína pelo fígado ou à redução no processo de lipólise da lipoproteína, catalisado pela lipase da lipoproteína<sup>9</sup>.

## ► Exercício regular com doença arterial coronariana e dislipidemias

Atividade física regular constitui uma medida auxiliar para o controle das dislipidemias e tratamento da doença arterial coronariana. A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia recomenda exercícios aeróbicos (caminhadas, corrida leves, ciclismo e natação) de 3 a 6 vezes/semana, em sessões com duração de 30 a 60 min.

Praticar exercício de maneira regular e orientada proporciona diversos benefícios, podendo haver redução de 30 a 55% do risco cardiovascular, quando em comparação com indivíduos sedentários<sup>10-13</sup>.

Os mecanismos pelos quais a atividade física exerce proteção cardiovascular ainda são obscuros, entretanto, tem-se demonstrado que os efeitos benéficos se devem à redução do índice de massa corporal (IMC), ao aumento da HDL, à redução da resistência à insulina, à melhora da hipertensão arterial e da função endotelial, além da redução dos níveis de fatores inflamatórios, como a proteína C reativa ultrasensível<sup>14</sup>.

Uma revisão da prática de exercício regular realizada por Ramos<sup>15</sup> concluiu que, apesar do nível de colesterol total não sofrer modificação significativa, a partícula de LDL pequena e densa, que é a mais aterogênica, apresenta redução significativa em sua concentração. A associação entre o exercício físico e a HDL mostra um efeito positivo da subfração HDL-2, pois promove maior captação de triglicerídios e colesterol. É possível que a redução da atividade da enzima lipase triacilglicerídio hepática (HTGLA, *hepatic triglyceride lipase*) implique na redução de sua degradação, uma vez que essa enzima hidrolisa fosfolipídios e triglicerídios da HDL-2, permitindo a liberação de seus ésteres de colesterol para o fígado<sup>16</sup>.

A lipemia pós-prandial reflete uma medida integrada da capacidade individual de remoção de triglicerídios. É caracterizada por um estado hipertrigliceridêmico transitório, mas as concentrações de triglicerídios em jejum relacionam-se ao tamanho da partícula de LDL. Essa resposta pode estar condicionada à maior mobilização de ácidos graxos, a aumento de síntese e retardo de remoção de VLDL, propiciando maior interação entre lipoproteínas que contribuem para a formação de partículas pequenas e densas de LDL. Ao examinar os efeitos de uma sessão isolada de exercício físico na trigliceridemia pós-prandial em homens sedentários, observou-se que, embora não houvesse alteração na trigliceridemia pós-prandial pelo exercício agudo, os níveis basais de triglicerídios foram preditores de resposta anormal dos triglicerídios pós-prandiais<sup>17</sup>.

Lipídios/lipoproteína	Uma sessão de exercícios	Atividade física regular
Triglicerídios	Redução de 14 a 50%* Redução média de 20%	Redução de 4 a 37%* Redução média de 24%
Colesterol	Inalterado**	Inalterado***
LDL-c	Inalterado**	Inalterado***
Lp(a)	Inalterado	Inalterado
HDL-c	Aumento de 4 a 18% Aumento médio de 8%	Aumento de 4 a 20% Aumento médio de 16%

\* Maiores alterações observadas em indivíduos com níveis mais elevados antes da atividade. \*\* Sem alterações, a menos que a sessão seja bastante prolongada. \*\*\* Sem alterações em não atletas, se a dieta ou o peso não variarem. HDL-c = colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = lipoproteína (a).

Exercício aeróbico e dieta com teores reduzidos de gordura saturada e colesterol, com a relação de gorduras poli-insaturadas:saturadas (P:S) elevada, são a primeira medida de intervenção quando se deseja diminuir níveis elevados de lipídios. Tais medidas parecem modificar a história natural da doença aterosclerótica<sup>18</sup>. O Quadro 41.1 elucida as alterações lipídicas que ocorrem com o exercício<sup>19</sup>.

No Quadro 41.2 estão descritas as recomendações do American College of Sports Medicine (ACSM) em relação ao exercício físico visando a benefícios para os principais fatores de risco para desenvolvimento de DAC<sup>19</sup>.

### Exercício aeróbico

- Frequência: na maioria dos dias da semana (4 no mínimo)
- Duração: 30 a 60 min por sessão
- Intensidade
  - FC – 60 a 80% da FC<sub>máx</sub>
  - VO<sub>2</sub> – 50 a 70% do VO<sub>2</sub><sub>máx</sub>

### Exercício resistido\*

- Frequência: na maioria dos dias da semana (4 no mínimo)
- Duração: de 30 a 60 min por sessão
- Intensidade: não ultrapassar 50% da carga máxima

Valores preconizados para pacientes com hipertensão arterial associada. FC = frequência cardíaca; FC<sub>máx</sub> = frequência cardíaca máxima; VO<sub>2</sub> = volume de oxigênio; VO<sub>2máx</sub> = consumo máximo de oxigênio.

## ► Mudanças no estilo de vida – terapias não medicamentosas

A terapia nutricional deve se embasada no National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) e pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira da Cardiologia, enfatizando-se como prevenção primária das doenças cardiovasculares, a mudança no estilo de vida (MEV), incluindo a redução do consumo de colesterol dietético e gordura saturada, o aumento da atividade física e a perda de peso<sup>9,10</sup>. De acordo com a literatura, a MEV pode levar à redução de eventos cardiovasculares prematuros em 82%, e somente a dieta pode reduzir o risco em 60%<sup>11</sup>.

Hábitos alimentares inadequados priorizando o consumo de alimentos com índices elevados de colesterol, ácido graxo saturado e *trans*, associados a excesso de peso, obesidade, envelhecimento, fatores genéticos e menopausa são alguns fatores que predisõem às alterações lipídicas. As associações dos fatores citados anteriormente com o sedentarismo resultam em redução dos níveis de HDL. Com exceção da genética e do envelhecimento, os outros fatores poderão ser atenuados com a MEV<sup>12,20</sup>.

No Quadro 41.3 observam-se fatores clássicos que relacionam o estilo de vida ao risco elevado de eventos coronarianos<sup>21</sup>.

Demonstrou-se, por estudos epidemiológicos, que níveis elevados de colesterol total (CT) e LDL são os fatores de risco de maior impacto na DAC; por outro lado, altos níveis de HDL e baixa razão CT:HDL atuam favoravelmente sobre a incidência da DAC<sup>22</sup>. O LDL é considerado o fator causal e independente de aterosclerose sobre o qual se deve atuar objetivando reduzir a morbimortalidade<sup>4</sup>.

O NCEP-ATPIII sugere um modelo de fases na terapêutica de MEV, considerando estratégias para redução do LDL, conforme a Figura 41.1<sup>10</sup>.

### QUADRO 41.3

Características bioquímicas, fisiológicas e de estilo de vida associadas a maior risco de eventos coronarianos.

Características bioquímicas ou fisiológicas (modificáveis)

- Pressão arterial elevada
- Colesterol plasmático elevado (LDL-c)
- HDL-c baixo
- Triglicerídios plasmáticos elevados
- Diabetes/hiperglicemia
- Obesidade
- Fatores trombogênicos

### **Estilo de vida**

- Dieta com grandes quantidades de colesterol, gordura saturada e energia
- Tabagismo
- Consumo de álcool em excesso
- Sedentarismo

### **Características pessoais**

- Idade
- Sexo
- História familiar de DAC ou outra doença vascular aterosclerótica precoce (em homens abaixo de 55 anos e mulheres abaixo de 65 anos de idade)
- História pessoal de DAC ou outra doença vascular aterosclerótica

DAC = doença arterial coronariana; HDL-c = colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c = colesterol de lipoproteína de baixa densidade.  
Adaptado de Wood<sup>21</sup>.

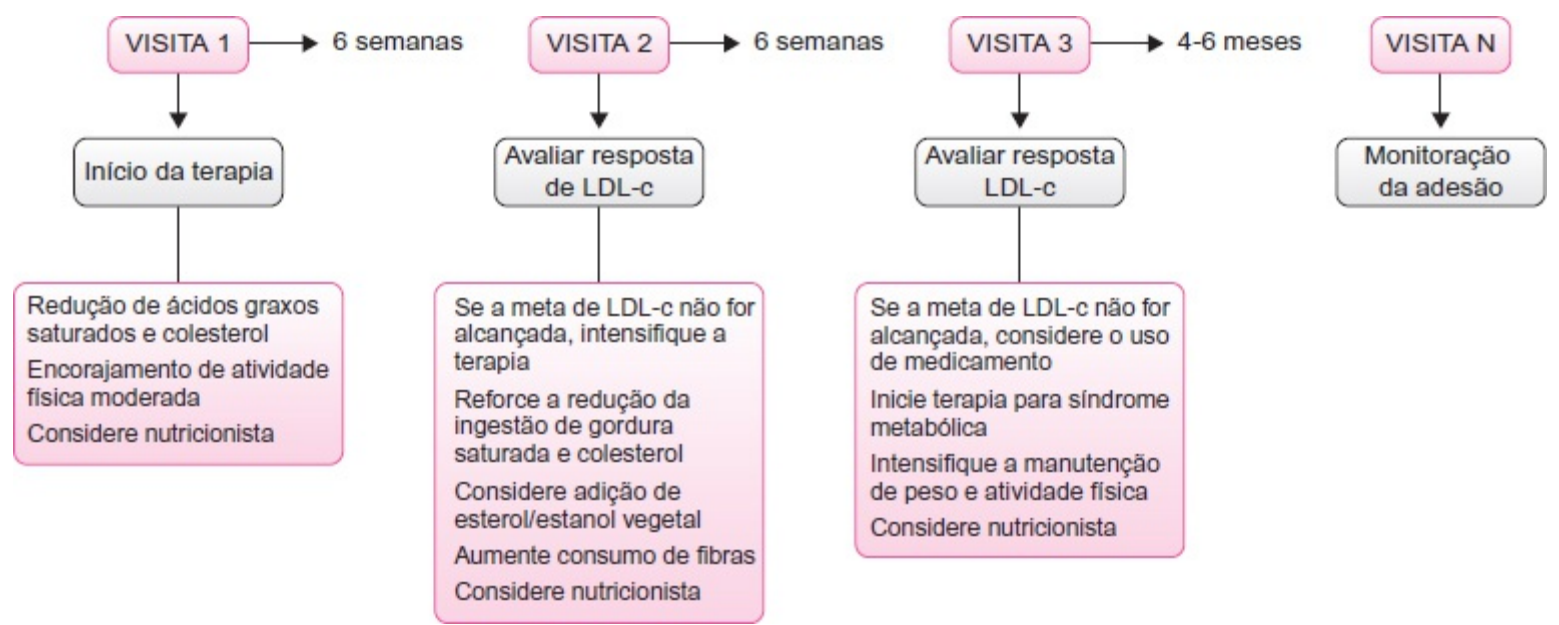
## ► **Objetivos da terapia nutricional**

A conduta nutricional deverá ser baseada na estratificação do risco para eventos cardiovasculares. Dentre os algoritmos existentes, o Escore de Risco de Framingham (ERF) é o indicado pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose<sup>9</sup>. Estima-se a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos para indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. São atribuídos pontos para idade, CT, fumo (qualquer cigarro no último mês), HDL e pressão arterial sistólica (PAS). O ERF identifica indivíduos de alto e baixo riscos para eventos cardiovasculares (Quadro A, em Anexos, no final do capítulo). Na avaliação de risco devem-se considerar fatores agravantes que levam o indivíduo à categoria de risco imediatamente superior. Os pacientes de baixo e médio riscos que apresentarem critérios agravantes serão classificados em uma categoria de risco superior à estimada pelo escore (Quadro B, em Anexos, no final do capítulo)<sup>9</sup>.

No Quadro 41.4, observam-se medidas terapêuticas a serem tomadas de acordo com o risco do paciente e o período de reavaliação e no Quadro 41.5, as metas para terapêutica preventiva com hipolipemiante proposto pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, de 2007<sup>9</sup>.

A dietoterapia tem importante papel na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, pois está amplamente demonstrada a estreita interdependência entre o tipo de dieta, o nível de colesterol sanguíneo e a gravidade do acometimento coronariano<sup>23</sup>. Dietas dos

estilos mediterrâneo e de Okinawa, em que se consome o mínimo de alimentos processados, com ingestão elevada de fibras, frutas, verduras, oleaginosas, peixe, grãos e gordura monoinsaturada, estão associadas à redução de eventos cardiovasculares. Por outro lado, alimentação baseada em alimentos industrializados que contenham aditivos, conservantes e corantes e consumo inadequado de frutas, verduras, produtos integrais, grãos e oleaginosas eleva os níveis de glicose e lipídio prandial, levando à inflamação e aterosclerose<sup>24</sup>.



**Figura 41.1** Modelo de fases na terapêutica de mudanças de estilo de vida<sup>10</sup>. LDL-c = colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

QUADRO 41.4		Medidas terapêuticas e período de reavaliação <sup>9</sup> .	
Estrato	Medida terapêutica inicial	Reavaliação das metas (meses)	
Baixo risco	MEV	6	
Risco intermediário	MEV	3	
Alto risco	MEV + tratamento farmacológico	3	
Aterosclerose manifesta	MEV + tratamento farmacológico	Individualizada	

MEV = mudança do estilo de vida.



Risco em 10 anos	Meta terapêutica (mg/dℓ)	
	<i>LDL*</i>	<i>Não HDL</i>
Baixo risco: < 10%	< 160	< 190
Risco intermediário: 10 a 20%	< 130	< 160
Alto risco ou diabéticos: > 20%	< 100	< 130
Aterosclerose significativa: > 20%	(opcional)	(opcional)
Homens	< 70	< 100
Mulheres	< 70	< 100
Diabéticos	<i>HDL</i>	<i>TG</i>
	≥ 40	< 150
	≥ 50	< 150
	≥ 50	< 150

Estimado pela equação de Friedewald ( $LDL\text{-}c = CT - HDL\text{-}c - TG/5$ ), utilizada para  $TG < 400 \text{ mg/dℓ}$ . Em indivíduos com hipertrigliceridemia ( $TG > 400 \text{ mg/dℓ}$ ), o uso do não HDL-c estima melhor o volume de lipoproteínas aterogênicas que o LDL-c. CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; HDL-c = colesterol de HDL; LDL = lipoproteína de baixa densidade; LDL-c = colesterol de LDL; TG = triglicerídios.

A terapia nutricional visa à MEV, objetivando a perda de 5 a 10% do peso inicial e a redução da obesidade visceral, resultando na melhora do perfil lipídico. Estima-se que com a dietoterapia se alcance redução aproximada de 10 a 15% da LDL<sup>25</sup>.

O Quadro 41.6 evidencia a conduta nutricional proposta pela IV Diretriz Brasileira sobre

Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose que deve ser adotada para prevenção e tratamento das dislipidemias, contemplando questões culturais, regionais, sociais e econômicas, além de ser agradável ao paladar e visualmente atraente<sup>9</sup>.

Recomendações dietéticas para o tratamento da hipercolesterolemia <sup>9</sup> .	
Nutrientes	Ingestão recomendada
Gordura total	25 a 35% das calorias totais
Ácido graxo saturado	≤ 7% das calorias totais
Ácido graxo poli-insaturado	≤ 10% das calorias totais
Ácido graxo monoinsaturado	≤ 20% das calorias totais
Carboidratos	50 a 60% das calorias totais
Proteínas	Cerca de 15% das calorias totais
Colesterol	< 200 mg/dia
Fibras	20 a 30 g/dia
Calorias	Ajustado ao peso desejável

► Ácidos graxos

Recomenda-se a ingestão de 25 a 35% ao dia, sendo menor ou igual a 7% de ácidos graxos saturados, 10% de poli-insaturados e 20% de monoinsaturados das calorias totais. Entre as classes de ácidos graxos, os que podem aumentar os níveis de colesterol sérico são os saturados e os trans<sup>25,26</sup>.

Alguns estudos mostraram que para cada 1% do aumento de energia proveniente de ácidos graxos saturados como porcentagem da energia total da dieta, o colesterol sérico aumenta em torno de 2%<sup>26</sup>.

Os ácidos graxos saturados, em contraste com os insaturados, diminuem a síntese e a atividade dos receptores de LDL, promovendo o aumento da LDL sérica, o que ocasionará a aterogênese. A redução proposta de 7% de gordura saturada e 200 mg de colesterol podem resultar em redução aproximada de 16% nos níveis de LDL. Para isso, deve-se restringir o consumo de alimentos fontes de gordura saturada e colesterol, como produtos lácteos (leite integral, creme de leite, sorvetes, iogurte integral), gordura animal (hambúrguer, salame, mortadela, salsicha, carne gorda)

e a ingestão de produtos ricos em gorduras (biscoito, massa folhada, tortas, empadas, entre outros)<sup>25,26</sup>.

Em metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos concluiu-se que não existem evidências significativas para afirmar que a gordura saturada se associa ao risco elevado de DAC. O resultado mostrou que o nutriente que a irá substituir na dieta, ou seja, carboidrato ou gorduras insaturadas, torna-se mais influente sobre o risco de doenças cardiovasculares<sup>27</sup>.

### ■ Ácidos graxos trans

Geralmente produzidos pela hidrogenação de óleos vegetais, porém, alguns são encontrados naturalmente nas gorduras animais. Suas principais fontes são os produtos elaborados a partir de óleos parcialmente hidrogenados, como sorvetes cremosos, chocolates, pães recheados, molhos para salada, sobremesas cremosas, biscoitos recheados, alimentos com consistência crocante (*nuggets*, *croissants*, tortas), bolos industrializados, margarinas duras e alguns alimentos produzidos em redes de *fast-food*<sup>9,28</sup>. São considerados aterogênicos, pois provocam a elevação de lipoproteína (a), LDL e triglicerídios e o decréscimo do HDL<sup>9</sup>.

Verificou-se a ingestão de gordura *trans* em população nipo-brasileira da cidade de Bauru, com consumo de aproximadamente 5,1 e 3,4%, para mulheres e de 4,7 e 3,3% para homens, no período de 1993 a 2000, sendo que a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda ingestão inferior a 1% ao dia<sup>29-31</sup>.

Alimentos de consumo habitual e conteúdo de ácidos graxos *trans* em 100 g de porção consumida estão no Quadro 41.7.

### ■ Ácidos graxos insaturados

Os ácidos graxos insaturados são representados pelas séries ômega-3 (ácido  $\alpha$ -linolênico [ALA,  *$\alpha$ -linolenic acid*], ácido eicosapentaenoico [EPA, *eicosapentaenoic acid*] e ácido docosaexaenoico [DHA, *docosahexaenoic acid*]), ômega-6 (ácidos linoleico [LA, *linoleic acid*] e araquidônico) e ômega-9 (ácido oleico). Os ácidos graxos ômegas-3 atuam favoravelmente nos níveis de triglicerídios, além de reduzir a agregação plaquetária e a inflamação. A diminuição nos níveis de triglicerídios ocorre pela combinação de dois fatores: redução da síntese hepática e *clearance* elevado de triglicerídios circulantes. Doses de 2 a 4 g de ômega-3 podem levar à redução aproximada de 30% na concentração de triglicerídios<sup>32</sup>.

Teores de ácidos graxos trans (AGT) em alguns alimentos <sup>28</sup> .	
Produto	Teores médios de AGT (100 g)
Margarina com óleo hidrogenado	9,9
Margarina com óleo interesterificado	0,33

Bolo pronto de chocolate	2,91
Batata frita tipo <i>chips</i> , industrializada	0,11
Biscoitos <i>cracker</i>	1,8
Biscoito recheado	4,21
Biscoito de polvilho doce	4,45

Os da série ômega-6 contribuem para a produção do ácido araquidônico, que pode ser imunossupressor e atuar na agregação plaquetária<sup>23,33</sup>.

Na dieta típica ocidental consome-se maior quantidade de ômega-6 do que de ômega-3 e este desequilíbrio pode contribuir para o desenvolvimento de processos inflamatórios. Essa predominância se deve à abundância, na dieta, de LA (1,8:2n-6), que é essencial e precursor dos demais ácidos graxos poli-insaturados. Este se apresenta em altas concentrações em soja, milho, óleos de girassol e açafrão. O ácido graxo da série ômega-3 é consumido em menor proporção e está em vegetais de folhas verdes, em óleos de canola e linhaça, além dos peixes cavala, salmão, sardinha, arenque, truta e bacalhau. O Physicians’ Health Study demonstrou que o consumo de uma a duas porções de peixe por semana reduziu o risco de morte súbita quando comparado com o consumo inferior de porção ao mês<sup>23,34</sup>.

QUADRO 41.8		Alimentos fontes de ômega-3 <sup>36</sup> .
Alimento (100g)	EPA + DHA (g)	Quantidade de peixe (g) necessária para fornecer 1 g de EPA e DHA
Atum fresco	0,28 a 1,51	66 a 357
Salmão	1,28 a 2,15	42,5 a 70,9
Cavala	0,4 a 1,85	54 a 250
Arenque	2,01	50
Truta	1,15	87
Sardinha	1,15 a 2	50 a 87
Peixe de água salgada	0,47 a 1,18	85 a 213

Atum em conserva	0,31	323
Bacalhau	0,28	357
<i>Haddock</i>	0,24	417
Peixe-gato	0,18	556
Linguado	0,49	204
Ostra	0,44	227
Camarão	0,32	313
Vieira	0,2	500
Omacor® (Pronova)	0,85	1

DHA = ácido docosaexaenoico; EPA = ácido eicosapentaenoico.

Em grande parte da Europa recomendam-se cápsulas de ômega-3 para pacientes adultos em prevenção secundária no tratamento de hipertrigliceridemia. Nos EUA indica-se somente quando o indivíduo apresentar níveis de triglicerídios maiores ou iguais a 500 mg/dL<sup>35</sup>. A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias recomenda os ácidos graxos ômega-3 como terapia adjuvante para hipertrigliceridemia ou para substituição a fibratos, niacina ou estatina em pacientes intolerantes<sup>9</sup>.

O Quadro 41.8 apresenta as principais fontes de ômega-3 e suas quantidades por porção, além da quantidade necessária para fornecer 1 g de EPA e DHA<sup>36</sup>.

Embora considerando todos os benefícios citados, o consumo de peixe na dieta pode ser limitado devido a alguns fatores como sabor, presença de contaminantes e disponibilidade. Recentemente, tem-se identificado a linhaça como fonte alternativa de ômega-3 (ALA), além de ser fonte de fibras (solúvel e insolúvel) e fitoestrógenos (lignanas), nutrientes com efeitos cardioprotetores<sup>37</sup>.

Em relação ao ácido graxo monoinsaturado, o que se apresenta em maior quantidade na dieta é o ácido oleico, encontrado em óleo de oliva, soja, canola, azeitona, abacate, oleaginosas (castanha, nozes, amêndoas, amendoim). Esse ácido graxo tem a propriedade de aumentar a atividade dos receptores de LDL e tem poder antioxidante, não oxidando a LDL, além de estar associado à redução dos níveis de triglicerídios<sup>33,38</sup>.

O efeito protetor do óleo de oliva é atribuído ao conteúdo elevado de ácido graxo monoinsaturado, o ácido oleico (18:1n-9)<sup>36</sup>. Além disso, em sua composição nutricional, encontram-se centenas de micronutrientes, em especial antioxidantes, agentes fenólicos, triterpeno, esqualeno, lignanas, vitamina E e carotenoides<sup>33</sup>. O estudo Virgin Olive Oil Study (VOLOS), que comparou o consumo dos dois óleos, verificou que o consumo de azeite de oliva extra virgem, rico em compostos fenólicos (hidroxitirosol, oleuropeína e ácido cafeico) que atuam como potentes antioxidantes, varredores de radicais livres e moduladores de enzimas dependentes de

oxigênio em pacientes dislipidêmicos, foi associado a menor estresse oxidativo e potencial trombótico<sup>39</sup>.

Griel *et al.*<sup>40</sup> compararam os benefícios da dieta com alto conteúdo de noz macadâmia (42,5 g/dia), contendo 7% de gordura saturada, 18% de monoinsaturada e 5% de poli-insaturada, com os de uma dieta do tipo americana, contendo 13% de saturada, 11% de monoinsaturada e 5% de poli-insaturada, no perfil lipídico de 15 mulheres e 10 homens dislipidêmicos, durante 5 semanas. A dieta com noz macadâmia resultou em melhora do perfil lipídico, com reduções significantes das concentrações de CT e LDL e da razão CT:HDL. Evidências epidemiológicas sugerem que para cada unidade de decréscimo na razão CT:HDL ocorre uma redução aproximada de 53% de risco de infarto do miocárdio. Devido a esses benefícios, sugeriu-se a inclusão dessa oleaginosa na dieta desses pacientes, visando à redução de eventos coronarianos. O estudo Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED), randomizado, com 772 participantes apresentando alto risco de doença arterial coronariana, avaliou os efeitos de uma dieta hipogordurosa com a do Mediterrâneo suplementada com azeite de oliva (1 l/semana) ou com uma mistura de nozes, avelãs e amêndoas (30 g/dia) na doença cardiovascular. Após 3 meses, os grupos da dieta suplementada com azeite de oliva ou com as oleaginosas apresentaram redução na média dos níveis plasmáticos de glicose, da pressão arterial sistólica e de biomarcadores inflamatórios em comparação com o grupo da dieta reduzida em gorduras. As duas dietas testadas foram associadas a menores níveis de glicose e insulina em jejum, mostrando os efeitos favoráveis da dieta do Mediterrâneo na sensibilidade à insulina em portadores de síndrome metabólica. As nozes possuem conteúdo mais elevado de ácidos graxos poli-insaturados, particularmente o ALA, que pode conferir propriedades antiaterogênicas<sup>41</sup>.

Além dos benefícios do azeite de oliva, estudos mostram que o vinagre diminui significativamente a glicemia pós-prandial, provavelmente devido ao ácido acético que reduz o esvaziamento gástrico e retarda a absorção dos carboidratos, além de melhorar a saciedade. O consumo de uma a duas colheres de sopa, quando adicionadas em uma refeição contendo alimentos com alto índice glicêmico, promove redução da glicose pós-prandial em 25 a 35% e aumenta mais que o dobro a saciedade após a refeição<sup>24</sup>.

## ► Carboidratos

Estudos mostram que o consumo elevado de carboidratos, principalmente os refinados, acarreta excesso de peso, favorecendo a resistência à insulina e a inflamação, predispondo à dislipidemia aterogênica, ou seja, altos níveis de triglicerídios, níveis reduzidos de HDL e elevação de partículas de LDL pequenas e densas<sup>23,27</sup>. Recentes estudos apontam que a redução de consumo de carboidratos, e não de gordura saturada, é mais efetiva para tratamento dessa dislipidemia, pois a restrição de carboidratos atua favoravelmente nos níveis pós-prandiais da glicose e dos triglicerídios, além de reduzir a gordura intra-abdominal, particularmente em indivíduos com resistência à insulina<sup>24,27</sup>. A substituição de carboidratos refinados por gorduras monoinsaturadas (nozes e azeite de oliva) reduz a hiperglicemia e a hipertrigliceridemia pós-prandiais, além de diminuir o estresse oxidativo. Na prática, podem-se substituir os doces e amidos dos lanches, que são produtos principais da dieta americana, por nozes ou outras oleaginosas de baixo índice glicêmico<sup>24</sup>.

Além disso, estudos indicam que uma dieta restrita em carboidratos de alto índice glicêmico



eleva os níveis de HDL ao redor de 7 a 10%<sup>11,42</sup>.

## ► Fibras

São carboidratos complexos classificados, de acordo com sua solubilidade, em solúveis e insolúveis<sup>9</sup>. Demonstra-se que as solúveis são as que atuam na redução da LDL; dentre elas a pectina presente na maçã e nas frutas cítricas, a  $\beta$ -glicana da aveia e da cevada e as da linhaça e do *psyllium*<sup>11</sup>. Alguns pesquisadores sugerem maior consumo de fibras, principalmente as solúveis, ao redor de 5 a 10 g, para reduzir os níveis de colesterol em 3 a 5%. As fibras solúveis ligam-se aos ácidos biliares, inibindo a absorção do colesterol, e com efeitos positivos na sensibilidade à insulina, por atuarem na razão de absorção do carboidrato. As fibras insolúveis, apesar de benéficas à motilidade intestinal, têm um efeito menos pronunciado nos níveis de LDL<sup>33</sup>.

A IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia recomenda a ingestão de 20 a 30 g de fibra ao dia como medida adicional para redução de colesterol, sendo que 5 a 10 g devem ser de fibras solúveis<sup>9</sup>.

## ► Proteínas

A combinação de maior consumo de grãos integrais, oleaginosas, leguminosas, frutas e vegetais com reduzida ingestão de gordura saturada e *trans* pode, significativamente, reduzir eventos cardiovasculares. As leguminosas (feijão, lentilha, soja, grão-de-bico, feijão branco, feijão preto, ervilhas), as oleaginosas (nozes, castanha-do-pará, amêndoa) e as sementes (gergelim, abóbora, linhaça) são excelentes fontes de proteínas vegetais, gorduras benéficas e fibras solúveis<sup>33</sup>.

O consumo de 25 g/dia de proteína de soja pode reduzir o colesterol plasmático em aproximadamente 7% em indivíduos com colesterol total acima de 200 mg/dl, porém, quando os níveis são mais elevados, as reduções são mais expressivas, podendo chegar até 24%<sup>11</sup>.

Além dos benefícios da proteína, as isoflavonas presentes na soja associam-se ao aumento de 3% nos níveis de HDL, fato este muito importante, tendo em vista que a elevação de 1 mg/dl de HDL está ligada a 5% de decréscimo de risco de mortes por doenças coronarianas<sup>42</sup>.

As proteínas, ao contrário dos carboidratos, possuem ação termogênica, aumentando a razão metabólica basal, ou seja, o consumo de ovos, carnes magras, carnes brancas e laticínios pode ajudar a prevenir a obesidade, além de atuar favoravelmente no processo inflamatório pós-prandial<sup>24</sup>.

## ► Colesterol

Demonstrou-se que para a redução de 10 mg/dl do colesterol sérico é necessária a diminuição de 100 mg de colesterol por 1.000 kcal. O colesterol é encontrado apenas em produtos de origem animal, como vísceras (fígado, coração, língua etc.), leite integral e derivados, embutidos, frios, pele de aves, frutos do mar (camarão, ostra, marisco, polvo, lagosta) e ovos<sup>12,30</sup>.

Porém, em relação ao ovo, Djoussé e Gaziano<sup>43</sup>, em um estudo de corte com 21.000 participantes do Physicians' Health Study I, examinando a associação entre o seu consumo e o risco de doenças coronarianas, observaram que somente a ingestão igual ou maior que um ovo ao dia foi relacionada a aumento de risco de eventos cardiovasculares. Considerando-se os efeitos dietéticos do consumo de alimentos ricos em colesterol nas doenças cardiovasculares, pode-se

notar que são menos consistentes que o consumo dos ácidos graxos saturados e *trans*<sup>44</sup>.

Outro estudo que avaliou, por 12 semanas, os efeitos combinados de uma dieta hipocalórica com consumo de dois ovos ao dia e outra excluindo-os, mostrou que a elevação da ingestão de colesterol dietético em decorrência dos ovos não aumentou o colesterol total ou de LDL quando acompanhada por uma moderada perda de peso<sup>45</sup>. Uma investigação que testou a relação entre o consumo de um ovo por dia e os lipídios sanguíneos mostrou que, após 12 semanas, ocorreu aumento dos níveis de HDL e redução da razão entre colesterol total e HDL<sup>46</sup>.

QUADRO 41.9

Sumário de recomendações nutricionais para portadores de dislipidemias<sup>25</sup>.

Recomendações Exemplos			Possível mecanismo de ação				Benefícios			
							LDL	HDL	TG	Peso
Manter uma razão alta de proteína vegetal para animal	Aumentar a ingestão de oleaginosas e leguminosas	1					x			x
Aumentar o consumo de ômega-3	Aumentar a ingestão de gordura de peixes, vegetais verde-escuros, linhaça, nozes e óleo de linho	1						x	x	
Diminuir a ingestão de gorduras <i>trans</i>	Optar pela cocção com óleo de canola, oliva, amendoim e, para saladas, óleo de oliva, se possível extra virgem	3					x	x	x	
Diminuir o consumo de gordura saturada	Diminuir o consumo de carnes, maionese, margarina, produtos lácteos como leite integral, embutidos, queijos,	1, 3					x			

	sorvetes, manteiga, produtos de padaria e alimentos processados					
Caso precise perder peso, diminuir a ingestão calórica	Aumentar o consumo de frutas, vegetais e fibras solúveis, diminuir o consumo de doces, refrigerantes, grãos refinados e controlar as porções	1, 2	x		x	x
Aumentar o consumo de fibras solúveis	Aumentar o consumo de grãos integrais, oleaginosas, frutas, vegetais e diminuir de grãos refinados	2	x	x	x	x
Diminuir o consumo de álcool (pacientes com elevado nível de triglicerídios, hipertensos, diabéticos, portadores de doenças hepáticas), se consumido em excesso	Homens: $\leq 2$ drinques/dia; mulheres: $\leq 1$ drinque/dia			x		
Aumentar a atividade física	30 a 60 min na semana na maioria dos dias			x	x	x

1 = reduz a inflamação por meio da manutenção da razão ômega-3:ômega-6 e por bloquear o metabolismo do ácido araquidônico. 2 = reduz a absorção de lipídios por meio da ligação com os ácidos biliares. 3 = reduz a aterogênese lipofílica. HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídios.

Estudos recentes demonstraram que o consumo de um a dois ovos por dia, fazendo parte de uma dieta restrita em gordura saturada, não produziu efeitos adversos no perfil lipídico<sup>38</sup>.

Sugere-se que uma dietoterapia mais agressiva com menos de 7% de ácidos graxos saturados, cerca de 9% de poli-insaturados, de 80 mg/100 kcal de colesterol e de 125 g de fibras provavelmente leve ao decréscimo dos níveis de colesterol por volta de 22%, com resultados mais significativos em comparação com 10 a 15% obtidos com o tratamento atual<sup>33</sup>.

No Quadro 41.9, podem-se observar algumas recomendações importantes para pacientes dislipidêmicos<sup>25</sup>.

## ► Alimentos funcionais, fitoterápicos e dislipidemias

### ■ Alimentos funcionais

Dentre os alimentos que são considerados efetivos no tratamento e na prevenção das dislipidemias e do risco cardiovascular, podem-se citar as fibras solúveis (farelo de aveia e *psyllium*), plantas de estanol e estanol, proteína de soja e ácidos graxos ômega-3. Além desses, cacau, chá-verde, café, alho, fibra do tremoço, levedura de arroz vermelho, goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*), óleo de prímula, alcachofra, canela, algas marinhas, leite fermentado, linhaça, frutas vermelhas, farelo de milho, entre outros, vêm se destacando, porém, são necessários mais estudos para que sejam reconhecidos como alimentos funcionais<sup>11,22</sup>.

Em 2009, a American Dietetic Association (ADA), com base em estudos clínicos, mostrou alimentos que parecem atuar favoravelmente na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares (DCV), conforme o Quadro 41.10<sup>47</sup>.

Com base em evidências científicas, a ADA relacionou também componentes dietéticos que são tidos como efetivos na redução do risco de DAC de acordo com o nível de evidência B, C e D (moderado, baixo e muito baixo), evidenciado na Quadro 41.11<sup>47</sup>.

### ■ Fitoterápicos

Vários autores têm demonstrado a presença de flavonoides (campferol e quercetina) em mais de 100 plantas medicinais indianas. Atuam na inibição da oxidação da LDL, sendo este considerado seu maior efeito cardioprotetor. Outros mecanismos observados são promoção da estabilidade da placa, decréscimo da ação das interleucinas e citocinas, redução da citotoxicidade da LDL e aumento da liberação e da ação do óxido nítrico derivado do endotélio<sup>48</sup>.

As ervas são definidas como plantas ou extratos de plantas ingeridos com outro benefício que não calórico ou culinário. Atualmente, nos EUA, são definidas como medicamentos, alimentos, ou suplementos alimentares<sup>49</sup>.

Geralmente, as ervas apresentam-se em duas categorias: (1) adaptógenas ou tônicas, como o *ginseng*; ou (2) anabólicas, ou seja, aumentam a massa muscular. As tônicas presumivelmente aumentam a *performance* aeróbica e as anabólicas imitam ou são convertidas em esteroides anabólicos no corpo, sobretudo para o uso em *bodybuilding* e halterofilismo<sup>49,50</sup>.

As ervas indianas, em geral, têm mostrado efeitos positivos em várias doenças, inclusive nas cardiovasculares, quando se relacionam seus benefícios às suas propriedades antioxidantes<sup>51</sup>.

Identificaram-se quantidades expressivas de flavonoides em ervas populares como camomila, dente-de-leão, alcaçuz, *ginkgo*, cebola, cardo-santo, rosmarinho, sálvia, chá-verde, espinheiro-branco, tomilho e erva-do-carpinteiro. Relatou-se que o consumo de flavonoides em maiores

quantidades se associou ao risco reduzido de mortalidade cardiovascular<sup>48</sup>.

QUADRO 41.10

Alimentos funcionais recomendados pela American Dietetic Association (ADA) para prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares<sup>47</sup>.

Componentes dietéticos	Testes clínicos	Benefícios	Doses recomendadas
Fibra solúvel de aveia integral	37 submetidos 33 revisados* 17 excluídos**	Dietas restritas em SAT e CT que incluem fibras solúveis de farelo de aveia podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares	3g/dia; 0,75 g/porção, 4 vezes/dia
<i>Psyllium</i>	21 submetidos 21 revisados* 17 excluídos**	Dietas restritas em SAT e CT que incluem fibras solúveis de <i>psyllium</i> podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares	7g/dia; 1,7 g/porção, 4 vezes/dia
Oatrim****	5 submetidos 1 revisado*	Dietas restritas em SAT e CT que incluem fibras solúveis de Oatrim® podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares	0,75 g/porção
Fibra solúvel da cevada	11 submetidos 5 revisados*	Dietas restritas em SAT e CT que incluem fibras solúveis de cevada podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares	3 g/dia
Proteína de soja	43 submetidos 41 revisados 14 excluídos	Dietas restritas em SAT e CT que incluem 25 g de proteína de soja/dia podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares	25 g/dia; 6,25 g/porção
Plantas de ésteres de esterois	15 submetidos 9 revisados 8 excluídos	Alimentos contendo pelo menos 0,65 g por porção de planta de esterois, consumida 2 vezes ao dia com as refeições, com ingestão mínima de 1,3 g como parte de uma dieta reduzida em SAT e CT, podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares	1,3 g/dia; 0,65 g/porção
	24 submetidos	Alimentos contendo pelo menos 1,7 g por porção de planta de	

Plantas de ésteres de estanol	24 submetidos	esterol, consumida 2 vezes ao dia com as refeições, com ingestão mínima de 3,4 g como parte de uma dieta reduzida em SAT e CT, podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares	3,4 g/dia; 1,7 g/porção
	15 revisados		
	14 excluídos		

Estudos conduzidos pela Food and Drug Administration (FDA). \*\* Estudos excluídos em função do desenho do estudo. \*\*\* Farinha de aveia hidrolisada. CT = colesterol dietético; SAT = gordura saturada.

QUADRO 41.11		Componentes dietéticos associados a redução de doenças cardiovasculares com base em níveis de evidências (B, C e D) <sup>47</sup> .	
Componentes dietéticos	Fontes	Benefícios	Nível de evidência
Ácido fólico, vitaminas B <sub>6</sub> e B <sub>12</sub>	Suplementos contendo vitaminas B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> e/ou ácido fólico	Em uma dieta restrita em SAT e CT, o ácido fólico, a B <sub>6</sub> e a B <sub>12</sub> podem reduzir o risco de DAC. Evidência inconclusiva	B (moderado)
Amêndoa, avelã, amendoim, castanha, pistache	Inteiros ou em pedaços	Evidências sugerem, mas não provam, que o consumo de 22,5 g/dia como parte de uma dieta restrita em SAT e CT pode reduzir o risco DAC	B (moderado)
Nozes	Inteiras ou em pedaços	Evidências não conclusivas sugerem que o consumo de 22,5 g/dia como parte de uma dieta saudável pode reduzir o risco de DAC	B (moderado)
Ácidos graxos ômega-3	Peixes, outros alimentos convencionais e suplementos	Pesquisas não conclusivas mostram que o consumo de EPA e DHA pode reduzir o risco de DAC	B (moderado)
		Limitada e não conclusiva evidência sugere que o	



Gordura monoinsaturada do óleo de oliva	Molho de salada, óleo vegetal, alimentos-fonte	reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Para se obterem os benefícios, substituir o óleo de oliva em quantidade similar à de gordura saturada e não aumentar a ingestão do dia	C (baixo)
Ácidos graxos insaturados do óleo de canola	Óleo de canola, molho de salada e alimentos-fonte	Limitada e não conclusiva evidência sugere que o consumo de 19 g/dia pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Para se obterem os benefícios, substituir o óleo de oliva em quantidade similar à de gordura saturada e não aumentar a ingestão do dia	C (baixo)
Óleo de milho		Evidências científicas muito limitadas e preliminares sugerem que o consumo de 16 g/dia pode reduzir o risco de DAC. Para se obterem os benefícios, substituir o óleo de oliva em quantidade similar à de gordura saturada e não aumentar a ingestão do dia	D (muito baixo)

CT = colesterol dietético; DAC = doença arterial coronariana; DHA = ácido docosaexaenoico; EPA = ácido eicosapentaenoico; SAT = gordura saturada.

O Quadro 41.12 lista os componentes antioxidantes de diversas ervas e suas atividades em humanos<sup>49</sup>.

O alho (*Allium sativum*) apresenta várias ações benéficas ao sistema circulatório, tais como redução dos níveis de colesterol total, LDL e pressão arterial, além de efeito antioxidante. Avaliou-se o efeito da administração do *Allium sativum* nas alterações da hemodinâmica cardiovascular e estruturais macroscópicas do coração de animais com infarto induzido experimentalmente. Os achados indicaram que o alho tem um importante papel na prevenção e no controle de alterações cardiovasculares, uma vez que houve redução do número de mortes pós-infarto e melhor perfil cardiovascular desses animais<sup>52</sup>.

Gupta *et al.*<sup>51</sup> relataram que a *Terminali arjuna*, ingerida em doses de 500 mg/dia em cápsulas, comparada com vitamina E em doses de 400 UI/dia, durante 30 dias, em portadores de doenças cardiovasculares, apresentou poder antioxidante similar ao da vitamina E, além de se mostrar hipocolesterolêmica, com redução de LDL em 16%. Sua ação antioxidante pode ser relacionada à presença de flavonoides em grandes quantidades, fibras solúveis, sistostanol e  $\beta$ -sistoterol, que podem explicar o efeito hipocolesterolêmico<sup>48</sup>.

Em estudo realizado com *hawthorn* (espinheiro-branco) observaram-se benefícios em relação às doenças cardiovasculares. Essa erva é muito rica em flavonoides (hiperosídeo, quercetina,

quercitrina, hiperina, vitexina, isotexina, orientina, catequinas), aminas, saponinas e procianidinas oligoméricas. Leva à dilatação das células musculares lisas das artérias coronárias, aumentando o fluxo sanguíneo e, deste modo, reduzindo a tendência à angina<sup>53</sup>. Pesquisadores franceses identificaram proantocianidinas como princípio ativo das flores dessa planta. Pacientes hiperlipidêmicos receberam 250 ml de uma bebida à base de espinheiro-branco, vitaminas C, B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>, ferro e zinco, pobre em açúcar e sódio, 2 vezes/dia (1,4 g de flavonas por dose) durante 1 mês. Os resultados mostraram declínio significativo nos valores séricos de colesterol total, triglicerídios, LDL, apolipoproteína B e redução na peroxidação lipídica. Portadores de doença cardíaca crônica que consumiram 600 mg/dia do extrato de espinheiro-branco obtiveram reduções da pressão arterial e da frequência cardíaca<sup>53,54</sup>.

Poucos estudos em humanos existem e esse, embora com excelentes resultados, gera dúvidas sobre as propriedades do espinheiro-branco, em virtude de serem administradas outras substâncias antioxidantes na bebida em questão<sup>53</sup>.

Outra erva com efeito hipocolesterolêmico é a alcachofra (*Cynara scolymus*), devido à inulina, que tem propriedades semelhantes à das fibras solúveis, além de silimarina (flavonoide), fitosteróis e taninos. Alguns estudos mostram benefícios com a utilização do extrato de folha da alcachofra<sup>54,55</sup>.

A ubiquinona, conhecida também como coenzima Q10, tem-se mostrado efetiva no tratamento das doenças cardiovasculares. Alguns estudos randomizados ofereceram resultados promissores em relação à melhora da função ventricular esquerda do desempenho físico e na redução da isquemia. No Japão, na Europa e na Rússia, seu uso é amplo, sendo já considerada como tratamento coadjuvante nas doenças cardiovasculares. Preconiza-se uma dosagem de 100 a 200 mg/dia, para se obter modesto benefício nos pacientes portadores de DAC<sup>56</sup>.

A ameixa-preta, fruta da *Prunus domestica* L., além de ser rica em fibras (6,1 g/100 g), contém compostos fenólicos que estão sendo considerados agentes antioxidantes, inibindo a oxidação de LDL. Contém, ainda, alto teor de potássio (750 mg/100 g), tendo benefícios nos valores pressores e, conseqüentemente, nas doenças cardiovasculares<sup>57</sup>.

O *ginseng* é um tipo de erva que inclui várias espécies da família *Araliaceae*. Suas formas de apresentação são: raiz, pó da raiz (*ginseng* branco), raiz desidratada (*ginseng* vermelho), chás e extratos de raiz padronizados<sup>58</sup>. Os princípios ativos da raiz de *ginseng* englobam uma variedade de glicosídeos triterpenoides ou saponinas glicosiladas esteroidais denominadas ginsenosídeos<sup>59</sup>. A raiz do *ginseng* contém mais de 13 saponinas glicosiladas esteroidais identificadas como agentes ativos. Essas saponinas têm sido investigadas e nomeadas como ginsenosídeos Rx<sup>60-62</sup>.

QUADRO 41.12		Estudos que demonstram as atividades antioxidantes das ervas em humanos <sup>49</sup> .
Erva	Estudos	Componentes antioxidantes e atividade
Chá (verde, preto, oolong, <i>Camellia</i>	Weisburger, 1996	Epigallocatequina galato, teaflavina galato, tearubigenos (flavonoides polifenóis):

<i>sinensis</i> )	Vinson <i>et al.</i> , 1995	oxidação de LDL, 8-hidroxiguanosina
<i>Ginkgo biloba</i>	Kleijen e Knipschild, 1992 Karamaki <i>et al.</i> , 1996	Flavonoide glicosídeo e <i>ginkgolide</i> e <i>ginkgolide</i> terpenoides: varredor de superóxidos, radical hidroxil, óxido nítrico e radical oxoferril; peroxidação, oxidação de LDL; e ciclosporina A induzida por peroxidação
Alho ( <i>Allium sativa</i> )	Imai <i>et al.</i> , 1994	Glutaciona, sulfidril, selênio: peroxidação lipídica
<i>Maritime pine (Pinus maritime)</i>	Bravo, 1998	Procianidinas: peroxidação lipídica
Quercetina (várias plantas)	Vinson <i>et al.</i> , 1995	Oxidação lipídica
Casca e semente de uvas ( <i>Vitis</i> spp.)	Vinson <i>et al.</i> , 1995 Bravo, 1998	Procianidinas: peroxidação lipídica
Ácido tânico (várias plantas)	Vinson <i>et al.</i> , 1995	Oxidação lipídica
Cardo-mariano ( <i>Silybum marianum</i> )	Vinson <i>et al.</i> , 1995	Silimarina flavanolignana: oxidação de LDL
Tomates	Di Mascio <i>et al.</i> , 1989	Licopeno: mais eficiente varredor de oxigênio <i>singlet</i>
Vegetais verdes e flores de cravo	Di Mascio <i>et al.</i> , 1989 Chopra <i>et al.</i> , 1993	Luteína: varredor de radical livre

LDL = lipoproteína de baixa densidade.

Relata-se, também, com de evidências científicas, o papel do *ginseng* no tratamento das doenças cardiovasculares<sup>63</sup>. Revisando-se a literatura, observa-se que o *ginseng* oferece um potencial benefício ao sistema cardiovascular por meio de diversos mecanismos, incluindo o de antioxidante, além de modificação da função vasomotora e redução da adesão plaquetária, influenciando os canais de íons, alterando a liberação de neurotransmissores e melhorando o perfil lipídico, o metabolismo da glicose e o controle glicêmico. Em adição, o efeito relevante do *ginseng* na doença cardíaca resume-se, particularmente, ao controle da hipertensão e à melhora da função cardiovascular<sup>63–67</sup>.

*Ginseng* asiático (*Panax ginseng*) é outra planta medicinal com longo tempo de uso. Pesquisadores descobriram uma fração não saponina na sua raiz que inibe a agregação plaquetária, por diminuir a produção de tromboxano A<sub>2</sub><sup>48</sup>.

Relatos de interações entre medicamentos fitoterápicos à base de *ginseng* e outros fármacos estão no Quadro 41.13<sup>66</sup>.

O óleo da semente da prímula-da-noite (*Oenothera biennis*) contém quantidades significantes – 7 a 10% – de ácido  $\gamma$ -linolênico (GLA,  *$\gamma$ -linolenic acid*) e 70% de ALA. Alguns estudos

mostraram que pode atuar favoravelmente na concentração de lipídios sanguíneos e na redução da agregação plaquetária e aumentar o tempo de coagulação sanguínea<sup>48</sup>.

Outra erva de especial interesse é o *Ginkgo biloba* que, por seus componentes ativos, glicosídeos e diterpenoides, inibe a atividade do fator que ativa as plaquetas<sup>48</sup>.

Verificou-se também que o extrato de alcaçuz (livre do ácido glicirrizínico) e a isoflavona glabridina, o maior composto polifenólico do alcaçuz, inibem a oxidação de LDL via mecanismos envolvidos na varredura dos radicais livres<sup>48</sup>.

Em relação aos benefícios do consumo de chás, estudos epidemiológicos demonstram que tanto o preto quanto o verde podem reduzir as concentrações do colesterol sanguíneo e da pressão arterial. Observou-se que a oxidação de LDL foi inibida pela exposição aos flavonoides presentes no chá, especificamente as catequinas das folhas do chá-verde e as teaflavinas das folhas do chá-preto<sup>22,48</sup>.

Verificaram-se efeitos da suplementação de extrato de chá-verde e ácido ascórbico de romã, com altos teores de polifenóis, no estresse oxidativo de portadores de diabetes tipo 2; os resultados mostraram importantes efeitos na redução do estresse oxidativo e na peroxidação lipídica, contribuindo para a prevenção de eventos cardiovasculares<sup>68</sup>.

A canela é outra erva com teores elevados em antioxidantes que, quando adicionada a uma refeição com alto índice glicêmico, reduz significativamente a glicemia pós-prandial, particularmente por reduzir o esvaziamento gástrico<sup>22,24</sup>.

Os medicamentos fitoterápicos são amplamente utilizados, principalmente por portadores de doenças crônicas e em associações medicamentosas com diversos fármacos. Atualmente, as possíveis interações entre eles estão sendo muito estudadas, pois podem alterar os perfis de eficácia e segurança de muitos fármacos<sup>69</sup>.

O *ginkgo* pode interferir com anticoagulantes orais, antiplaquetários e com fármacos metabolizados pelo sistema P450-CYP3A4, ou seja, pelas isoenzimas do citocromo P-450. O *ginseng* pode interagir com antidepressivos inibidores da monoamina oxidase (MAO), anticoagulantes orais, anti-hipertensivos e contraceptivos à base de estrogênios. Além disso, não é recomendada a administração concomitante de *ginkgo* ou *ginseng* com antineoplásicos. Nesse sentido, o uso em conjunto de medicamentos fitoterápicos à base de *ginkgo* ou *ginseng* com outros fármacos deve ser adequadamente monitorado<sup>69</sup>.

QUADRO 41.13		Possíveis interações entre medicamentos fitoterápicos à base de <i>ginseng</i> ( <i>Panax ginseng</i> e <i>Panax quinquefolius</i> ) e fármacos <sup>66</sup> .		
Classe farmacológica	Fármacos	Mecanismo de interação	Possíveis efeitos	Referências
Antidepressivos  Inibidores de MAO	Fenelzina	Não estabelecido	Cefaleia, insônia, tremor	Shader e Greenblatt, 1985; Shader e Greenblatt, 1988; Jones e Runikis, 1987
				Janetzky e Morreale,

Anticoagulantes orais	Varfarina	Potencialização do efeito anticoagulante	Aumenta o risco de hemorragia	Janetzky e Morreale, 1997; Yuan <i>et al.</i> , 2004; Jiang <i>et al.</i> , 2004; Jiang <i>et al.</i> , 2005
Estrogênios	Contraceptivos orais à base de estrogênios	Atividade estrogênica sinérgica	Mastalgia, sangramento menstrual excessivo	Palmer <i>et al.</i> , 1978; Punnonen e Lukola, 1980; Greenspan, 1983
Anti-hipertensivos inibidores do canal de Ca <sup>2+</sup>	Nifedipina	Não estabelecido	Cefaleia, constipação, insuficiência cardíaca	Smith <i>et al.</i> , 2001
Anti-hipertensivos diuréticos de alça	Furosemida	Não estabelecido	Hipotensão, edema	Becker <i>et al.</i> , 1996
Hipoglicemiantes	Insulina	Aumento da secreção e da sensibilidade à insulina	Hipoglicemia grave	Vuksan <i>et al.</i> , 2000 (a, b, c); Vuksan <i>et al.</i> , 2001
Etanol	-	Indução da isoforma CYP <sub>2</sub> E1	Redução da concentração plasmática de etanol	Lee <i>et al.</i> , 1987
Vacinas	Prevenção da gripe <i>por influenza</i>	Aumento da resposta imunológica	Diminuição dos sintomas da gripe	Scaglione <i>et al.</i> , 1996

MAO = monoamina oxidase.

As espécies *Ephedra* têm grande tradição de uso. Diferentemente de outras ervas, os ingredientes ativos são bem caracterizados e consistem em efedrina e alcaloides, sobretudo epinefrina, pseudoepinefrina, norepinefrina e norpseudoepinefrina. Diretrizes para sua utilização sugerem não mais que 25 mg de epinefrina alcaloide por dose unitária e não mais do que 100 mg de epinefrina alcaloide total diária. A epinefrina e os alcaloides são agentes simpaticomiméticos que imitam os efeitos da epinefrina. Como outros estimulantes, podem causar efeitos adversos quando usados cronicamente e em altas doses (> 100 mg/dia). Superdosagens de epinefrina podem causar nervosismo, ansiedade, palpitações, dor de cabeça, náuseas, hipertermia, hipertensão, arritmia cardíaca e, ocasionalmente, morte<sup>70</sup>.

## ► Considerações finais

As pesquisas na literatura reforçam a indicação do exercício físico como parte de uma estratégia intervencionista no tratamento das dislipidemias. A caminhada é uma forma de atividade física acessível para a maioria dos indivíduos, podendo exercer papel importante na prevenção de doenças cardiovasculares.

exercícios, são importantes para o controle das dislipidemias. Além disso, ressalte-se que a atividade física produz respostas favoráveis não apenas nos lipídios séricos, mas também em outros fatores de risco para doença arterial coronariana como hipertensão arterial, resistência à insulina e diabetes.

Os dados na literatura sobre suplementação de antioxidantes mostram-se insuficientes em relação a atletas ou outras pessoas que praticam atividade física regularmente. Dessa forma, observa-se a importância de uma alimentação equilibrada associada à prática regular de exercícios.

Quanto à suplementação de fitoterápicos com benefícios à *performance* física, verificou-se ser um campo muito pouco explorado, entretanto, uma promissora área de pesquisa.

## ► Referências bibliográficas

1. Forti N, Diamant J. Dislipidemias e prevenção da doença coronária aterosclerótica. Rev Soc Cardio SP. 1996;6:610-6.
2. Albrink MJ, Man EB. Serum triglycerides in coronary artery disease. Arch Int Med. 1959;103(1):4-8.
3. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. Cur Opin Lipid. Oct.,1998;9(5):474-4.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Card. 2001;77(supl. III):1-48.
5. Semenkovich CF. Regulação genética e regulação por meio de nutrientes do metabolismo de lipoproteínas. In: Shils ME et al. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9. ed. São Paulo: Manole; 2003 (1271 p.).
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Segundo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia. Arq Bras Card. 1996;179:973-9.
7. Krummel D. Nutrição nas doenças cardiovasculares. In: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause – Alimentos, Nutrição & Dietoterapia. 10. ed. Philadelphia: Saunders; 2002. Cap. 26, p. 539-72.
8. Bachorik PS et al. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 19. ed. Washington: Saunders Company; 1995 (p. 208-38).
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardio. 2007;88:2-19.
10. National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the Third Report of Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). J Am Med Assoc. 2001;285:2486-97.
11. Kramer V, Acevedo M, Orellana L et al. Actividad física y potencia aeróbica: ¿Cómo influyen sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes? Rev Méd Chile. 2009;137(6).
12. Semenkovich CF. Regulação genética e regulação por meio de nutrientes do metabolismo de lipoproteínas. In: Shils ME et al. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9. ed. São Paulo: Manole; 2003 (p. 1271).
13. Barbosa RB. Atividade física e doença arterial coronariana: revisando a literatura. Ribeirão Preto, 2006. 145p. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. 2006.
14. Kramer V et al. Actividad física y potencia aeróbica: como influyen sobre los factores de riesgo cardiovascular clasicos y emergentes? Rev Méd Chile. 2009;137.



15. Ramos SB. Prevenção primária da coronariopatia pela atividade física. *Rev Soc Cardiol RGS*. 2006;9:1-4.
16. Zanella AM, Souza DRS, Godoy MF. Influência do exercício físico no perfil lipídico e estresse oxidativo. *Arq Ciênc Saúde*. 2007;14(2):107-12.
17. Teixeira M et al. Efeitos do exercício agudo na lipemia pós-prandial em homens sedentários. *Arq Bras Cardio*. 2006;87(1):3-11.
18. Dipasquale M. Stimulants and adaptogens: part 1. *Drugs Sports*. 1992;1:2-6.
19. Dodd SL, Herb RA, Powers SK. Caffeine and exercise performance an update. *Sports Medicine*. 1993;15(3):14-23.
20. Pittler MH, Thompson CO, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Coch Data Syst Rev*. 2002;3:CDO003335.
21. Wood D et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*. 1998;19(10):1434-503.
22. Chen ZY, Jiao R, Ma KY. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods. *J Agric Food Chem*. 2008;56:8761-73.
23. Philippi ST et al. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Revista de Nutrição Campinas*. 1999;12(1):65-89.
24. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe J. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Col Card*. 2008;51:249-55.
25. Olendzki B, Speed C, Domino FJ. Nutritional assessment and counseling for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Am Family Physician*. 2006;73:257-64.
26. Krauss RM et al. AHA dietary guidelines: revision 2000. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:2284-99.
27. Siri-Tarino PW et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:535-46.
28. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO. Versão II. 2. ed. Campinas, SP: NEPA/UNICAMP; 2006. Disponível em <http://www.unicamp.br/nepa/taco/>.
29. Bertolino CN et al. Influência do consumo alimentar de ácidos graxos trans no perfil de lipídios séricos em nipo-brasileiros de Bauru, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006;22(2):357-64.
30. American Heart Association. Diet and lifestyle recommendations revision – a scientific statement of the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114(1):82-96.
31. Antunes MC, Makoto M, Evelázio N. Ácidos graxos trans: implicações nutricionais e fontes na dieta. *Revista Nutrição*. 2004;17(3):362-8.
32. Saravanan P. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet*. 2010;375:540-50.
33. Carson JAS. Nutrition therapy for dyslipidemia. *Cur Diab Reports*. 2003;3(5):397-403.
34. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent national cholesterol education program adult treatment panel III update: adjustments and options. *Am J Card*. 2005;96(4<sup>a</sup>):53E-59E.
35. Levantesi G, Silletta MG, Marchioli R. Uses and benefits of omega-3 ethyl esters in patients with cardiovascular disease. *J Mult Health*. 2010;3:79-96.
36. Din J, Newby DE, Flaban AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. Science, medicine, and the future. *BMJ*. 2004;328(7430):30-5.
37. Bassett CMC, Leyva-Rodriguez D, Pierce GN. Experimental and clinical research findings on the cardiovascular benefits of consuming flaxseed. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34:965-72.
38. Ebaid GMX et al. Effects of olive oil and its minor phenolic constituents on obesity-induced cardiac metabolic changes. *Nutrition Journal*. 2010;46:1-9.

39. Visioli F et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potencial of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. Eur Journal Nutrition. 2005;44(2):121-7.
40. Griel AE et al. A macadamia nut-rich diet reduces total and LDL-cholesterol in mildly hypercholesterolemic men and women. J Nutr. 2008;138(4):761-7.
41. Estruch R et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors – a randomized trial. Annals of International Medicine. 2006;145(1):1-11.
42. Crawford P, Paden SL. What is the dietary treatment for low HDL cholesterol? J Fam Prac. 2006;55(12):1076-8.
43. Djoussé L, Gaziano M. Egg consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study. Circ. 2008;117(4):512-6.
44. Eckel RH. Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the story gets more complex. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):799-800.
45. Harman NL, Leeds AR, Griffin BA. Increased dietary cholesterol does not increase plasma low density lipoprotein when accompanied by an energy-restricted diet and weight loss. Eur J Nutr. 2008;47(6):287-93.
46. Mayurasakorn K et al. High-density lipoprotein cholesterol changes after continuous egg consumption in healthy adults. J Med Assoc Thailand. 2008;91(3):400-7.
47. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association functional foods. J Amer Diet Assoc. 2009;109:735-46.
48. Craig JW. Health-promoting properties of common herbs. Amer J Clin Nutr. 1999;70(3):491S-9S.
49. Bucci LR. Selected herbals and human exercise performance. Amer J Clin Nutr. 2000;72(2):624S-36S.
50. Distasquale M. Stimulants and adaptogens: part 1. Drugs Sports. 1992;1:2-6.
51. Gupta R et al. Antioxidant and hypocholesterolaemic effects of Terminalia arjuna tree-bark powder: a randomised placebo-controlled trial. J Assoc Phys India. 2001;49:231-5.
52. Santiago MB et al. Efeito da administração do Allium sativum sobre as alterações cardiovasculares de ratos Wistar com infarto do miocárdio. Rev Ciênc Farm Básica. 2009;30(1):75-82.
53. Rigelsky JM, Sweet BV. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. Amer J Health-Syst Phar. 2002;59(5):417-22.
54. Pinn G. Herbs and metabolic/endocrine disease. Austr Family Phys. 2001;30(2):146-50.
55. Pittler MH, Thompson CO, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. Cochrane Data Syst Rev. 2002;3:CDO003335.
56. Gavagan T. Cardiovascular disease. Prim Care Clinics Off Pract. 2002;29:323-38.
57. Stacewicz-Sapuntzakis M et al. Chemical composition and potential health effects of prunes: a functional food? Crit Rev Food Scien Nutr. 2001;41(4):251-86.
58. Wu Y et al. Effect of ciwujia (radix Acanthopanax senticosus) preparation on exercise performance under constant endurance load for elderly. Wei Sheng Yan Jiu. 1998;27(6):421-4.
59. Bucci LR. Dietary substances not required in human metabolism. In: Bucci LR. Nutrients as ergogenic aids for sports and exercise. Boca Raton, FL: CRS Press; 1993 (p. 83-90).
60. Popov IM, Goldwag WJ. A review of the properties and clinical effects of *ginseng*. Am J Chin Med. 1973;1(2):263-70.
61. Bucci LR. Selected herbals and human exercise performance. Am J Clin Nutr. 2000;72(2):624S-36S.
62. Bahrke SM, Morgn WP. Evaluation of the properties of *ginseng* – An update. Sports Medicine. Feb., 2000;29(2):113-33.
63. Sorensen H, Sonne J. A double- masked study of the effects of *ginseng* on cognitive functions. Cur Therap Res. 1996;57(12):959-68.

- Cheuvront SN et al. Effect of Endurox on metabolic responses to submaximal exercise. *Inter J Sports Nutr*. 1999;9(4):434-42.
65. Zhou W et al. Molecular mechanisms and clinical applications of *ginseng* root for cardiovascular disease. *Med Scien Mon*. 2004;10(8):RA187-92.
66. Alexandre RP, Bagatin F, Simões CMO. Interações entre fármacos e medicações fitoterápicas à base de *ginkgo* ou *ginseng*. *Rev Bras Farmac*. 2008;1(18):117-26.
67. Walter TB, Robergs RA. Does *Rhodiola rosea* possess ergogenic properties? *Inter J Sport Nutr Exerc Met*. 2006;16(3):305-15.
68. Fenercioglu AK et al. The effects of polyphenol containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus without complications. *J Endocrinol Invest*. 2009;33(2):118-24.
69. Rodrigo FA, Bagatini F, Simões CMO. Interação entre fármacos e medicamentos fitoterápicas à base de *ginkgo* ou *ginseng*. *Rev Bras Farmacogen*. 2008;18(1):117-26.
70. Toubro S et al. Safety and efficacy of long-term treatment with ephedrine, caffeine and an ephedrine/caffeine mixture. *Inter J Obesity Related Metabolic Disord*. 1993;17(1 suppl.):S69-72.

## ► Anexos

QUADRO A		Uso de Escore de Risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (fase 2) <sup>9</sup> .	
Homens		Mulheres	
<i>Idade</i>	<i>Pontos</i>	<i>Idade</i>	<i>Pontos</i>
20 a 34	-9	20 a 34	-7
35 a 39	-4	35 a 39	-3
40 a 44	0	40 a 44	0
45 a 49	3	45 a 49	3
50 a 54	6	50 a 54	6
55 a 59	8	55 a 59	8
60 a 64	10	60 a 64	10
65 a 69	11	65 a 69	12
70 a 74	12	70 a 74	14

70 a 74	12	70 a 74	14
75 a 79	13	75 a 79	16

<i>PA (sistólica, mmHg) Homens</i>	<i>Não tratada</i>	<i>Tratada</i>	<i>PA (sistólica, mmHg) Mulheres</i>	<i>Não tratada</i>	<i>Tratada</i>
< 120	0	0	< 120	0	0
120 a 129	0	1	120 a 129	1	3
130 a 139	1	2	130 a 139	2	4
140 a 159	1	2	140 a 159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

PA = pressão arterial.

<i>Total de pontos</i>	<i>Risco absoluto em 10 anos (%)</i>	<i>Total de pontos</i>	<i>Risco absoluto em 10 anos (%)</i>
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4

9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥ 25	≥ 30
≥ 17	≥ 30		

## QUADRO B

### Fatores agravantes de risco<sup>9</sup>.

- História familiar de doença coronariana prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos de idade)
- Síndrome metabólica
- Micro ou macroalbuminúria (> 30 µg/min)
- Hipertrofia ventricular esquerda
- Insuficiência renal crônica (creatinina ≥ 1,5 mg/dl ou *clearance* de creatinina < 60 ml/min)
- Proteína C reativa de alta sensibilidade > 3 mg/l (na ausência de etiologia não aterosclerótica)
- Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica
- Escore de cálcio coronariano > 100 ou percentil 75 para idade ou sexo
- Espessamento médio-intimal (EMI) da carótida máximo > 1 mm
- Índice de tornozelo braquial (ITB) < 0,9





# Osteoporose

Daniela Fojo Seixas Chaves



## ► Introdução

Osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado por massa óssea reduzida e deterioração microestrutural do tecido ósseo, que causa maior fragilidade óssea e, consequentemente, aumento do risco de fraturas<sup>1</sup>. Há um desequilíbrio da remodelação óssea, em que a reabsorção supera quantitativamente a formação devido a aumento da reabsorção, diminuição da formação, ou combinação de ambos<sup>2</sup>.

A remodelação óssea é um processo que ocorre durante toda a vida adulta e tem a função de manter a integridade mecânica do esqueleto e liberar íons cálcio e fosfato. Consiste na reabsorção óssea pelos osteoclastos seguida por formação da matriz de colágeno pelos osteoblastos dentro de uma cavidade osteoide que será, subsequentemente, mineralizada. Nos ossos adultos normais, a reabsorção e a formação estão acopladas de forma que a reabsorção precedente será seguida por um processo de formação quantitativamente similar. Estima-se que cerca de 20% do osso trabecular de adultos saudáveis sofra esse processo de remodelação a todo momento<sup>2</sup>.

A osteoporose pós-menopausa é caracterizada por perda acelerada de tecido ósseo (cerca de 2 a 4% ao ano) e está relacionada ao aumento do número e da atividade dos osteoclastos do osso trabecular. Esse rápido declínio da massa óssea (MO) dura de 5 a 10 anos sem tratamento. Depois desse período, ocorre uma perda proporcional do osso cortical e trabecular (cerca de 1 a 2% ao ano), que persiste até o final da vida e é acelerada após os 70 anos de idade (osteoporose senil).

A osteoporose secundária decorre de processos inflamatórios, como artrite reumatoide, alterações endócrinas, distúrbios adrenais, mieloma múltiplo, sedentarismo, uso excessivo de álcool e/ou medicamentos<sup>3,4</sup>.

A massa óssea aumenta durante a infância e a adolescência, e o pico de massa óssea (PMO) é obtido na segunda década de vida. O pico de massa óssea é determinado por fatores genéticos, hormônios esteroides, nutrição e atividade física<sup>5</sup>. A otimização do PMO na infância e a minimização das perdas em estágios tardios são os dois principais fatores de risco modificáveis na prevenção da osteoporose.

## ► Papel da nutrição na osteoporose

A osteoporose origina-se da interação complexa entre uma série de fatores e não de um nutriente isoladamente. A fração orgânica dos ossos é formada pelo colágeno tipo I (cerca de 95%), proteoglicanos e proteínas não colágeno, principalmente a osteocalcina. A parte inorgânica é composta predominantemente de cálcio e íons fosfato, formando um composto cristalino de hidróxido de cálcio e fosfato  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , que está distribuído ao longo das fibras de colágeno. Também estão presentes os íons bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato em menores quantidades<sup>6</sup>. Uma dieta adequada deverá fornecer não somente os substratos necessários para a síntese óssea, mas também todos os nutrientes capazes de propiciar atividade ótima das enzimas que catalisam essas reações.

A regulação da remodelação envolve uma interconexão complexa de fatores hormonais, citocinas, fatores de crescimento e estímulo mecânico<sup>2</sup>. A composição da dieta, pela sua influência no processo inflamatório e estresse oxidativo, é capaz de modular a diferenciação e a atividade dos osteoclastos e osteoblastos determinando as taxas de síntese e reabsorção óssea.

## ■ Equilíbrio acidobásico

A prevenção da acidose metabólica é um componente fundamental para a manutenção de uma massa óssea adequada. O esqueleto funciona também como um sistema tampão atuando diretamente no equilíbrio acidobásico. Os ossos respondem à diminuição brusca do pH por meio de rápida liberação não celular de carbonato, citrato e sódio da capa de hidratação óssea. Em resposta a um estresse ácido crônico, resultante de dieta com alto conteúdo de resíduos ácidos, há liberação celular de cálcio dos ossos para tamponar o excesso de carga ácida<sup>7</sup>.

Frutas e vegetais são os principais alimentos alcalinizantes, ao passo que carnes, farinha, sal, açúcar e refrigerantes do tipo cola são acidificantes. Pequenos déficits diários no equilíbrio de cálcio têm influência significativa no metabolismo ósseo. Portanto, a hipercalciúria decorrente do excesso de acidez metabólica poderá resultar em redução significativa da massa óssea, a longo prazo.

## ■ Frutas e vegetais

Em 1968, Wachman e Bernstein (citados por Prynne<sup>8</sup>) enfatizaram a importância do consumo adequado de frutas e vegetais com consumo moderado de laticínios para a terapia adjunta da osteoporose. O interesse por frutas e vegetais ressurgiu após a publicação de vários estudos<sup>9-12</sup> que mostraram correlação positiva entre o consumo de frutas e vegetais e a DMO em homens e

mulheres adultos.

New *et al.*<sup>9</sup> mostraram que o consumo de Zn, Mg, K e vitamina C esteve relacionado com a maior DMO em mulheres na pré-menopausa e o baixo consumo de Mg, K, vitamina C e betacaroteno resultou em aumento da reabsorção óssea. Resultados similares foram relatados por Tucker *et al.*<sup>10</sup>, que avaliaram o efeito de diferentes padrões alimentares na DMO. Dentre seis padrões alimentares, o grupo com maior consumo de frutas, vegetais e cereais foi o que apresentou maior DMO. Um estudo experimental de 3 meses com homens e mulheres entre 23 e 76 anos de idade mostrou diminuição dos marcadores de *turnover* ósseo, sugerindo que estas mudanças, a longo prazo, poderiam resultar em aumento da DMO<sup>8</sup>.

Vários fatores estão relacionados aos efeitos positivos de frutas e vegetais: estes alimentos são fontes de diversos nutrientes como Mg, K, vitamina C e vitamina K, essenciais ao metabolismo ósseo. Antioxidantes como a vitamina C e o betacaroteno também estão presentes<sup>13</sup>. Soma-se a isso o efeito alcalinizante desse tipo de alimentação, devido principalmente à capacidade tamponante do potássio e do magnésio, poupando, portanto, os ossos da liberação de sais alcalinos<sup>7</sup>. Adicionalmente, os vegetais são a principal fonte de vitamina K<sub>1</sub> na dieta, que tem importante papel na mineralização óssea atuando como cofator na  $\gamma$ -carboxilação da proteína óssea osteocalcina<sup>8</sup>.

## ■ Lipídios

Diversos estudos demonstraram que dietas ricas em gordura possuem efeitos adversos na DMO<sup>14,15</sup> e que a composição de ácidos graxos da dieta é importante<sup>16</sup>. Macri *et al.*<sup>17</sup> mostraram efeitos deletérios dos ácidos graxos saturados na DMO trabecular e cortical de idosos e Wohl *et al.*<sup>18</sup> confirmaram estes resultados, principalmente no osso trabecular.

Os ácidos graxos saturados podem prejudicar os ossos por meio de vários mecanismos que incluem alterações na absorção do cálcio, síntese de prostaglandinas, formação dos osteoblastos e oxidação lipídica<sup>19,20</sup>. Adicionalmente, o excesso de lipídios pode inibir a secreção do hormônio de crescimento (GH, *growth hormone*) devido aos altos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres<sup>21,22</sup>.

A osteoporose secundária pode ser resultante de um processo inflamatório<sup>22</sup>. Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) ômega-3 e ômega-6 participam da modulação e regulação desse processo e a relação entre estes ácidos graxos é essencial ao desenvolvimento e à gravidade de diversas doenças inflamatórias. As citocinas são proteínas secretadas que têm papel na regulação da hematopoese, resposta inflamatória e imunidade. As principais citocinas inflamatórias são a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*). Essas citocinas aumentam a diferenciação dos osteoclastos, sua atividade e o tempo de meia-vida. A IL-1 e o TNF- $\alpha$  estimulam a reabsorção e inibem a formação óssea<sup>23</sup>.

A prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) é a principal prostaglandina envolvida no metabolismo ósseo. É produzida por uma variedade de células associadas ao microambiente ósseo e é mediadora dos efeitos da 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-3) e de fatores de crescimento (fator transformador de crescimento  $\beta$  [TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ], fator de crescimento derivado de plaqueta [PDGF, *platelet-derived growth factor*], fator de crescimento de fibroblasto básico [bFGF, *basic fibroblast growth factor*]) no estímulo à reabsorção óssea<sup>22</sup>. Sua síntese é feita a partir dos ácidos graxos ômega-6, ao passo que os ácidos graxos ômega-3 inibem sua

produção<sup>24,25</sup>.

Estudos com animais mostraram que altas concentrações de ômega-3 ou baixa relação ômega-6:ômega-3 tiveram efeito positivo na saúde óssea<sup>26</sup>. Iwami-Morimoto *et al.*<sup>27</sup> evidenciaram diminuição de 60% no número de osteoclastos e 80% de redução da reabsorção óssea em ratos suplementados com ácidos graxos ômega-3<sup>27</sup>. Em humanos, os ácidos graxos ômega-3 também tiveram efeitos positivos no conteúdo mineral ósseo<sup>28</sup>. Por outro lado, aumento na razão ômega-6:ômega-3 esteve associada a menor DMO em jovens e idosos de ambos os sexos<sup>29</sup>. A suplementação de 6 g de ácido docosaexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*) por dia durante 12 semanas resultou na redução da produção de TNF- $\alpha$  (em 20%) e IL-1 (em 35%) e diminuição na produção de PGE<sub>2</sub> (em 60%) e leucotrieno B4 (LTB4) (em 75%) por células mononucleares<sup>30</sup>.

Em síntese, os ácidos graxos ômega-3 possuem efeitos positivos na saúde óssea por meio de múltiplos mecanismos, dentre eles o aumento da absorção e a diminuição da excreção urinária de cálcio, o aumento da síntese de colágeno ósseo, a inibição da síntese de citocinas como IL-6, IL-1 e fator de necrose tumoral e a diminuição da reabsorção óssea<sup>25,31</sup>.

Fica evidente a importância dos ácidos graxos ômega-3 para a dieta e a necessidade de retornar a concentrações mais fisiológicas de ômega-6/ômega-3 em uma razão que fique mais próxima a 1 a 4:1 em vez da razão de 20 a 16:1 observada nas dietas ocidentais típicas. Para melhorar essa relação são necessários redução do consumo de ômega-6 e aumento do consumo de alimentos fontes de ômega-3 ou suplementação destes ácidos graxos<sup>31</sup>.

## ■ Proteína

Tradicionalmente, o alto consumo proteico tem sido considerado como fator de risco para osteoporose. A oxidação dos aminoácidos sulfurados a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> leva à diminuição do pH sanguíneo com concomitante aumento da excreção urinária de cálcio e reabsorção óssea<sup>32</sup>. Outros mecanismos propostos para a hipercalciúria foram aumento nas taxas de filtração glomerular e redução da reabsorção tubular do cálcio<sup>33</sup>. Enquanto proteínas purificadas normalmente provocam hipercalciúria, quando a proteína é proveniente de alimentos (que são também fonte de fósforo) este efeito é menos evidente. Adicionalmente, os efeitos na diminuição do pH dependem ainda dos componentes alcalinizantes da dieta como K, Ca e Mg, capazes de neutralizar o excesso de carga ácida<sup>34</sup>.

Estudos recentes com técnicas avançadas de marcação isotópica não encontraram associação entre alto consumo de proteínas provenientes de alimentos e retenção de cálcio ou biomarcadores do metabolismo ósseo em mulheres na pós-menopausa<sup>35</sup>. Um maior consumo proteico esteve associado a menor perda de massa óssea e risco de fraturas<sup>36,37</sup>. Estudos com suplementação proteica mostraram diminuição nas taxas de complicações decorrentes de fraturas do quadril<sup>38,39</sup>.

Por outro lado, em mulheres, um baixo consumo proteico (0,7 g/kg) reduziu a absorção de cálcio e aumentou a reabsorção óssea pelo aumento do paratormônio (PTH)<sup>40</sup>. Hannan *et al.*<sup>41</sup>, em um estudo do tipo coorte de 4 anos, mostraram maior perda óssea entre indivíduos com menor consumo proteico.

Alexy *et al.*<sup>42</sup> observaram que os efeitos anabólicos da proteína dietética podem ser contrabalançados por aumento da acidez metabólica, evidenciando que maior consumo proteico pode exercer tanto efeitos positivos quanto negativos no metabolismo ósseo, e estes efeitos dependem do equilíbrio acidobásico. O Quadro 42.1 resume os efeitos da proteína e o papel da

lisina e da arginina no metabolismo ósseo.

## ► Estresse oxidativo e antioxidantes

Estresse oxidativo é um desequilíbrio decorrente da produção excessiva de radicais livres e espécies reativas de oxigênio e está relacionado a envelhecimento e a mais de 100 doenças crônico-degenerativas, dentre elas a osteoporose<sup>51,13</sup>.

Recentemente, Sánchez-Rodriguez *et al.*<sup>52</sup> mostraram que os radicais livres (RL) interferem no metabolismo ósseo promovendo aumento da diferenciação dos osteoclastos e aumento da reabsorção óssea. Adicionalmente, o estresse oxidativo também causa inibição da diferenciação osteoblástica<sup>53</sup>.

Xu *et al.*<sup>54</sup> relataram efeitos benéficos da vitamina E na prevenção de peroxidação lipídica celular e no crescimento e modelagem óssea normal. Turan *et al.*<sup>55</sup> mostraram que as vitaminas C e E, juntamente com selênio, preveniram alterações estruturais em ossos longos de coelhos com osteoporose induzida por heparina, de modo mais eficiente que as vitaminas isoladamente. O selênio é um cofator da glutathione peroxidase, que participa da via da lipo-oxigenase no sistema de defesa antioxidante orgânico juntamente com catalase, superóxido dismutase, vitamina E, vitamina C e carotenoides. A atividade antioxidante do selênio possui ação sinérgica com as vitaminas C e E<sup>55</sup>.

### QUADRO 42.1

#### Efeitos da proteína e dos aminoácidos no metabolismo ósseo.

##### Aumento do consumo (1 a 1,7 g/kg)

- Efeitos positivos
  - Aumento nos níveis de IGF-I
    - Regulação do metabolismo de Ca e P
    - Aumento da atividade osteoblástica *in vitro*<sup>43</sup>
    - Aumento da produção do colágeno do tipo I<sup>44</sup>
  - Acoplamento da formação e da reabsorção óssea<sup>45</sup>
- Efeitos negativos
  - Oxidação dos aminoácidos sulfurados a  $\text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \downarrow$  do pH sanguíneo  $\rightarrow \uparrow$  excreção urinária de Ca e reabsorção óssea<sup>32</sup>

Obs.: a diminuição do pH depende do tipo de proteína e também dos componentes alcalinizantes da dieta

##### Redução do consumo (0,7 a 0,8 g/kg)

- Efeito positivo: menor acidose metabólica
- Efeitos negativos: redução da absorção de cálcio e aumento do PTH<sup>32,40</sup>

##### Lisina

- Efeito positivo na proliferação, na ativação e na diferenciação dos osteoblastos<sup>46</sup>
- Aumento da absorção intestinal e melhor conservação renal do cálcio<sup>47</sup>



- Estímulo da produção de óxido nítrico e aumento da síntese de colágeno do tipo I<sup>47,48</sup>

### Arginina

- Efeito positivo na proliferação, na ativação e na diferenciação dos osteoblastos<sup>46</sup>
- Estímulo da produção de óxido nítrico e aumento da síntese de colágeno do tipo I<sup>47,48</sup>
- Estímulo da produção de IGF-I e da síntese de colágeno em culturas de células<sup>49</sup>

### Recomendações para atletas

- Atletas de *endurance*: 1,2 a 1,4 g/kg<sup>50</sup>
  - Atletas de força e resistência: 1,6 a 1,7 g/kg<sup>50</sup>
- Dieta adequada em proteína + alimentos alcalinizantes:  
Efeito positivo na DMO e prevenção de fraturas por estresse

→ = implica em; ↑ = aumento; ↓ = diminuição; DMO = densidade mineral óssea; IGF-I = fator de crescimento similar à insulina; PTH = paratormônio.

## ► Prebióticos, probióticos e simbióticos

Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento e/ou a atividade de um número limitado de bactérias do cólon. Probióticos são produtos que contêm uma quantidade definida de microrganismos viáveis que afetam a flora, exercendo efeitos benéficos ao hospedeiro. Os simbióticos contêm uma associação de prebiótico e probiótico<sup>56</sup>.

Diversos estudos mostraram efeitos positivos dos prebióticos na absorção e no metabolismo de minerais e na arquitetura óssea<sup>57-60</sup>. Em homens jovens, o consumo de 40 g de inulina por dia estimulou a absorção e o equilíbrio do cálcio sem causar efeitos adversos na retenção de Mg, Fe e Zn<sup>57</sup>. A absorção de cálcio também foi maior em adolescentes que consumiram 15 g de oligofrutose por dia<sup>61</sup> e meninas que ingeriram uma combinação de oligofrutose e inulina (8 g/dia)<sup>59</sup>. Em mulheres na pós-menopausa, o consumo de 10 g de lactulose ou 20 g de transgalactooligosacarídeos aumentou a absorção do cálcio em relação aos controles<sup>60,62</sup>.

Há vários mecanismos pelos quais os prebióticos estimulam a absorção do cálcio e melhoram a DMO. A fermentação dos carboidratos não digeríveis pelas bactérias intestinais aumenta a produção de ácidos orgânicos (ácidos graxos de cadeia curta [AGCC]) com concomitante dissolução dos sais de cálcio insolúveis e aumento da absorção paracelular de cálcio<sup>63</sup>. Os AGCC também estimulam a proliferação dos enterócitos, aumentando a superfície absorptiva. Adicionalmente, verificou-se aumento da expressão da proteína ligadora de cálcio intestinal (CaBP, *calcium binding protein*) no intestino grosso, aumentando a absorção transcelular nessa porção do intestino<sup>58</sup>.

Os probióticos podem exercer efeitos benéficos adicionais por meio da produção de metabólitos, enzimas, degradação do ácido fítico (que forma complexos com os minerais) e estímulo da captação de cálcio pelos enterócitos<sup>64</sup>. A administração de simbióticos pode estimular a absorção intestinal de modo mais eficiente que a administração isolada de um prebiótico ou probiótico. A inclusão de *Bifidobacterium longum* junto com lactulose resultou em aumento significativo da resistência óssea em ratos quando comparada com a administração isolada do



probiótico<sup>65</sup>.

## ► Minerais

### ■ Magnésio

O magnésio possui um papel essencial na homeostase óssea e mineral, afetando diretamente a função celular óssea e influenciando a formação e o crescimento dos cristais de hidroxiapatita<sup>66</sup>. Aproximadamente 50 a 60% do magnésio encontram-se nos ossos e dietas deficientes em magnésio têm sido implicadas como fator de risco para a osteoporose<sup>67</sup>.

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram correlação positiva entre o consumo de magnésio e a densidade óssea<sup>68-70</sup>. Em mulheres na pré-menopausa verificou-se aumento da massa óssea lombar<sup>70</sup> e do antebraço distal<sup>71,72</sup> com maiores consumos de magnésio. Os efeitos benéficos do consumo de magnésio na densidade óssea também foram demonstrados na população idosa do sexo masculino<sup>10</sup>. Em meninas pré-adolescentes, o consumo de magnésio esteve relacionado positivamente às propriedades físicas do osso, evidenciando a importância deste mineral para o desenvolvimento esquelético<sup>68</sup>.

A deficiência de magnésio contribui para a perda de massa óssea por meio de vários mecanismos: o consumo inadequado deste mineral pode perturbar a homeostase do cálcio devido à diminuição dos níveis séricos de PTH e  $1,25-(OH)_2D_3$  com concomitante diminuição da formação óssea<sup>73,74</sup> e menor absorção intestinal de cálcio<sup>75</sup>. Adicionalmente, a bomba H/K-ATPase das células do periósteo e endósteo é dependente de magnésio. Em hipomagnesemia há diminuição do pH do fluido extracelular e desmineralização óssea<sup>75</sup>.

A deficiência de magnésio, via estimulação do N-metil-D-aspartato (NMDA), um receptor ionotrópico ativado pelo glutamato, leva a aumento dos níveis séricos de neuropeptídeos, como a substância P, com liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6) pelos linfócitos T e também sua produção no microambiente ósseo. Essas citocinas aumentam o recrutamento e a atividade osteoclástica, resultando em maior reabsorção óssea<sup>75</sup>.

O magnésio é mitogênico para o crescimento dos osteoblastos e sua deficiência pode causar redução da síntese óssea<sup>76</sup>. O magnésio também afeta a formação dos cristais de hidroxiapatita e sua deficiência resulta em cristais maiores que afetam a integridade óssea<sup>66</sup>. Adicionalmente, a hipomagnesemia em ratos provoca níveis menores de IGF-I, influenciando negativamente o crescimento esquelético<sup>77</sup>.

Estima-se que a quantidade de magnésio na dieta diminuiu em mais de 50% na última década<sup>78</sup>. Isso se deve ao baixo consumo de alimentos-fonte, ao processamento dos alimentos e também à diminuição da disponibilidade desse mineral pela lixiviação decorrente da chuva ácida e empobrecimento do solo. Tendo em vista os múltiplos mecanismos pelos quais o magnésio atua no metabolismo ósseo e seu grande déficit na dieta, fica evidente que o consumo adequado deste mineral é um fator indispensável à prevenção e ao tratamento da osteoporose.

### ■ Cálcio

O organismo adulto contém entre 1.000 e 1.500 mg de cálcio, dos quais 99% encontram-se nos ossos, em que possui papel-chave estrutural como componente da hidroxiapatita. As necessidades

dietéticas de cálcio são determinadas pe-las necessidades do esqueleto e variam em diferentes estágios da vida, sendo maiores durante o crescimento, a gestação/lactação e o envelhecimento. O consumo adequado de cálcio é um componente essencial à obtenção do PMO durante os primeiros estágios da vida e à prevenção da perda tardia da massa óssea<sup>79,80</sup>.

A deficiência prolongada de cálcio leva a aumento da reabsorção óssea por ativação de diversos mecanismos compensatórios que visam corrigir a hipocalcemia. Baixas concentrações plasmáticas de cálcio estimulam a liberação de PTH pela paratireoide, aumentando o *clearance* de fósforo e a reabsorção tubular de cálcio. A atividade dos osteoclastos e a reabsorção óssea é maior. A vitamina D<sub>3</sub> é ativada, aumentando a absorção intestinal do cálcio. A ação do PTH juntamente com a vitamina D<sub>3</sub> aumenta a reabsorção tubular e mobiliza cálcio dos ossos, corrigindo a hipocalcemia<sup>81</sup>.

Tendo em vista o papel estrutural do cálcio, durante muitas décadas deu-se maior ênfase à suplementação deste mineral para prevenção e tratamento da osteoporose. A suplementação isolada de cálcio e/ou cálcio e vitamina D tem mostrado resultados inconsistentes em relação à DMO e à incidência de fraturas: alguns estudos mostraram aumento da densidade óssea e diminuição do risco de fraturas<sup>70,82,83</sup>, outros encontraram falta de correlação<sup>84,85</sup> ou até mesmo efeitos negativos, como aumento no risco de fraturas do quadril<sup>86,87</sup>.

Devido ao comportamento limiar do cálcio, normalmente são observados efeitos benéficos em pessoas com consumo deficiente deste mineral<sup>88</sup>. Metanálises<sup>89</sup> indicaram que os incrementos na DMO não permaneceram após interrupção da suplementação. A ingestão excessiva de cálcio não resulta em aumento da massa óssea e pode comprometer a biodisponibilidade de outros nutrientes necessários para um adequado metabolismo ósseo.

O cálcio também está sujeito a diversos fatores que influenciam a sua biodisponibilidade, dentre eles integridade da mucosa intestinal, vitamina D, tempo de trânsito intestinal, presença de substâncias que diminuem sua absorção (excesso de fitatos e oxalato) e pH e estado nutricional de outros minerais, como por exemplo o magnésio (Quadro 42.2)<sup>90</sup>. Muitas vezes, a osteoporose resulta não de ingestão inadequada, mas sim de aumento da excreção desse mineral, como em casos de consumo excessivo de sódio aliado à baixa ingestão de cálcio (Quadro 42.3).

## ■ Fósforo

Aproximadamente 85% do fósforo no organismo estão ligados ao esqueleto na forma de hidroxiapatita. Além do papel estrutural, o fósforo tem papel regulador na formação e na reabsorção óssea. Apesar de ser um nutriente essencial, o excesso desse mineral pode ser prejudicial aos ossos. O aumento de sua ingestão aumenta sua concentração plasmática, levando à diminuição do cálcio plasmático ionizado com concomitante secreção de PTH e aumento da reabsorção óssea<sup>81</sup>. Alto consumo de fósforo não aumenta a reabsorção óssea em indivíduos saudáveis<sup>101</sup>. Entretanto, alto consumo de fósforo associado à dieta deficiente em cálcio pode afetar negativamente o metabolismo ósseo<sup>102,103</sup>.

### QUADRO 42.2

#### Homeostase de cálcio e magnésio.

- É necessário equilíbrio entre Ca e Mg para um adequado metabolismo ósseo

- A relação fisiológica recomendada é de 2 Ca:1 Mg<sup>99</sup>
- Entretanto, a ingestão excessiva de Ca, aliada a baixo consumo de Mg, pode alterar essa relação para proporções de até 6 Ca:1 Mg, agravando o quadro de deficiência de Mg
- A suplementação isolada de Ca não significa que o excesso deste mineral será incorporado aos ossos, e o excesso de Ca é um fator contribuinte para a calcificação vascular<sup>100</sup>



## QUADRO 42.3

### Fatores que interferem na excreção urinária de cálcio.

#### Sódio

- Alto consumo de Na → hipercalcúria<sup>90,92,93</sup>
- Cada 2.300 mg de Na → aumentam entre 20 e 60 mg a excreção urinária do Ca<sup>94</sup>
- Efeitos do Na dependem do consumo de Ca (consumo de cerca de 1.000 mg de Ca → mecanismos compensatórios podem contrabalançar as perdas)<sup>95</sup>
- Dietas deficientes em Ca + alto consumo de Na → equilíbrio de Ca negativo<sup>96</sup>

#### Cafeína

- Alta ingestão de cafeína + dieta deficiente em Ca (< 800 mg) → hipercalcúria<sup>97</sup>
- 2 doses de 3 mg de cafeína/kg → aumento da excreção urinária de Ca em 0,32 mmol<sup>98</sup>

→ = implica em.

## ■ Zinco

O zinco desempenha um papel fundamental no metabolismo ósseo. Esse mineral está nos locais catalítico e estrutural de aproximadamente 300 enzimas<sup>104</sup>. O zinco regula a secreção de calcitonina pela tireoide e diminui o *turnover* ósseo por meio da supressão das atividades osteoblástica e osteoclástica<sup>105</sup>.

A deficiência de zinco causa redução da atividade osteoblástica, diminuição da síntese de colágeno e sulfato de condroitina e redução da atividade da fosfatase alcalina, uma enzima dependente de zinco envolvida no metabolismo ósseo<sup>105</sup>. Baixas concentrações de zinco também

prejudicam o metabolismo de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) e a síntese proteica, causando efeitos adversos ao metabolismo ósseo<sup>106</sup>. Em crianças, a deficiência de zinco prejudica o acúmulo do PMO e a suplementação deste mineral ajuda a reverter este quadro<sup>107</sup>. Estudos epidemiológicos mostraram aumento da incidência de fraturas em adultos e idosos com deficiência de zinco<sup>108</sup>.

## ■ Cobre

O cobre é outro mineral indispensável ao metabolismo ósseo. É cofator da lisil oxidase, requerida para a síntese das ligações cruzadas entre o colágeno e a elastina<sup>109,110</sup>. Bunchman *et al.*<sup>111</sup> e Yee *et al.*<sup>112</sup> relataram que a deficiência de cobre resulta em osteoporose pós-menopausa. A suplementação com cobre durante 2 anos provocou menor perda óssea em mulheres<sup>112</sup>.

## ■ Boro

Devido à sua participação na síntese dos hormônios esteroides, o boro atua no metabolismo do cálcio e no processo de mineralização óssea. Em mulheres na pós-menopausa, a suplementação com boro provocou aumento da absorção de cálcio, diminuição da excreção de cálcio e magnésio e aumento dos níveis de estrogênio<sup>114,115</sup>.

Um consumo adequado de boro também diminui os efeitos adversos da falta de vitamina D, tendo em vista que este mineral aumenta os níveis séricos da 25-di-hidroxivitamina D, possivelmente pela supressão da atividade da 24-hidroxilase microssomal, responsável pela degradação desta vitamina<sup>116</sup>.

## ■ Manganês

O manganês é cofator de diversas enzimas envolvidas no metabolismo ósseo e é necessário para a biossíntese dos mucopolissacarídeos da matriz óssea. A deficiência prolongada de manganês produz diversas anormalidades esqueléticas, dentre elas a osteoporose<sup>117</sup>.

## ■ Potássio

O potássio, devido ao seu poder alcalinizante, pode reduzir a mobilização de sais dos ossos decorrente de aumento da acidez metabólica. Estudos evidenciaram uma correlação positiva entre maior consumo de potássio proveniente de fontes dietéticas, marcadores de síntese óssea e redução da excreção urinária de cálcio<sup>118,119</sup>. Portanto, o consumo elevado de potássio com outros nutrientes presentes em frutas e vegetais pode auxiliar a prevenção da osteoporose.

## ■ Ferro

O ferro é cofator de diversas enzimas envolvidas na síntese da matriz de colágeno e atua também como cofator da 25-hidroxicolecalciferol hidroxilase, implicada na conversão da vitamina D para sua forma ativa. Ratos com deficiência de ferro apresentaram menor resistência óssea, sugerindo que a deficiência deste mineral possa ter um papel na fragilidade dos ossos<sup>120</sup>.

Por outro lado, o excesso de ferro pode atuar como uma toxina para as células ósseas e contribuir para a osteoporose em doenças com metabolismo de ferro prejudicado. Conte *et al.*<sup>121</sup> m

mostraram DMO e prejuízo histomorfométrico do osso cortical e trabecular de pacientes com hemocromatose. Esses efeitos podem resultar do excesso de ferro, da hipovitaminose C resultante das altas concentrações de ferro, ou de ambos<sup>122</sup>.

## ■ Silício

O silício está envolvido na síntese de colágeno e também no processo de mineralização óssea<sup>123</sup>. Carlisle<sup>124</sup> mostrou que as concentrações de silício aumentaram concomitantemente com o cálcio em baixas concentrações e estiveram em níveis praticamente não detectados na composição da hidroxiapatita, sugerindo envolvimento do silício nos estágios iniciais da calcificação óssea. Esse mesmo autor verificou que em ratos alimentados com dietas pobres em cálcio e diferentes concentrações de silício, a maior ingestão de silício acarretou maior conteúdo ósseo<sup>124</sup>.

Um estudo longitudinal com 2.847 homens e mulheres mostrou associação positiva entre consumo elevado de silício e DMO em homens e mulheres na pré-menopausa, mas não em mulheres na pós-menopausa, sugerindo que o silício exerce influência mais significativa na DMO do osso cortical<sup>125</sup>. A administração oral de 20 mg/kg de silício durante 4 semanas levou a aumento significativo da DMO do fêmur e da tíbia em ratas ovariectomizadas e à diminuição da excreção urinária de cálcio e fósforo<sup>126</sup>.

## ■ Estrôncio

Aproximadamente 99% do estrôncio absorvido são depositados nos ossos. O estrôncio pode substituir o cálcio nos cristais de hidroxiapatita de ossos novos e na superfície dos cristais de ossos novos e velhos<sup>127</sup>.

Estudos *in vitro* e em animais mostraram influência positiva do estrôncio em células osteoblásticas e efeitos anabólicos nos ossos. A suplementação de 340 mg de estrôncio por dia durante 2 anos promoveu aumento da DMO da coluna lombar e menor número de fraturas vertebrais<sup>128</sup>.

Schaafsma *et al.*<sup>127</sup> sugeriram dar preferência ao consumo crônico de baixas doses de estrôncio, tendo em vista que altas doses podem prejudicar o metabolismo da vitamina D e a mineralização óssea.

## ► Vitaminas

### ■ Vitamina A

A vitamina A é importante para o remodelamento ósseo, tendo em vista que osteoblastos e osteoclastos possuem receptores para o ácido retinoico. Sua carência ou excesso são prejudiciais ao metabolismo ósseo<sup>81</sup>. Crandall<sup>129</sup>, a partir de uma metanálise de 20 estudos clínicos, mostrou que o consumo de retinol proveniente de dieta ou suplementação está negativamente associado à DMO lombar, de colo femoral e de trocanter. Com o aumento do consumo de retinol, mas não de betacaroteno, ocorre também um aumento gradual do risco de fraturas<sup>130</sup>. Elevadas concentrações de vitamina A têm efeito estimulatório na reabsorção óssea e efeito inibitório na formação óssea<sup>130</sup>. Portanto, recomenda-se uma ingestão adequada, mas que não ultrapasse a *recommended dietary allowance* (RDA), tendo em vista que a ingestão de vitamina A em quantidades de

aproximadamente duas vezes a RDA já pode ocasionar efeitos adversos<sup>129</sup>.

## ■ Vitamina D

A vitamina D desempenha um papel essencial na absorção mineral e na formação óssea, estimulando a absorção intestinal ativa de cálcio e diminuindo sua excreção urinária<sup>81</sup>. Também está envolvida na manutenção da homeostase de cálcio e fósforo. A vitamina D provém da dieta e da produção na pele pela exposição à luz solar. O 7-de-hidrocoleciferol é convertido em coleciferol (vitamina D<sub>3</sub>) na pele em uma reação catalisada pelo componente ultravioleta (UV) da luz solar. A vitamina D<sub>3</sub> é convertida em sua forma ativa, a 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> por meio de duas reações de hidroxilação, sendo a primeira no fígado e a segunda nos rins<sup>131</sup>. A maioria dos seres humanos depende da exposição à luz solar para satisfazer aos requerimentos de vitamina D<sub>3</sub>.

A deficiência de vitamina D pode causar osteomalacia e piorar o quadro de osteoporose<sup>132</sup>. Pessoas com baixa exposição à luz solar e idosos estão mais suscetíveis a desenvolver essa deficiência. Com o envelhecimento, ocorre diminuição da capacidade da pele de sintetizar vitamina D devido, principalmente, à redução dos níveis de de-hidrocolesterol<sup>132</sup>. Estudos sobre suplementação com vitamina D e vitamina D com cálcio mostram resultados inconsistentes em relação ao risco de fraturas. Bischoff-Ferrari *et al.*<sup>133</sup>, em estudo de metanálise, atribuíram a diferença de resultados principalmente às diferentes doses utilizadas e aos diferentes níveis séricos basais de vitamina D dos indivíduos participantes. Esses autores concluíram que a suplementação com altas doses de coleciferol (entre 700 e 800 UI/dia), mas não com baixas doses (cerca de 400 UI/dia), reduziu em cerca de 25% o risco de fraturas em pessoas idosas.

## ■ Vitamina K

Além de sua função conhecida na coagulação sanguínea, a vitamina K exerce um importante papel no metabolismo ósseo. É coenzima para a glutamato carboxilase, que catalisa a carboxilação do glutamato em  $\gamma$ -carboxiglutamato (Gla)<sup>134</sup>. Três proteínas Gla relacionadas ao metabolismo ósseo são dependentes da vitamina K: a proteína Gla da matriz (MGP), a proteína S e a osteocalcina. A MGP está associada à mineralização óssea e à prevenção da calcificação de tecidos moles e vasos sanguíneos<sup>135,136</sup>. A proteína anticoagulante S é sintetizada pelos osteoblastos, mas seu papel no metabolismo ósseo ainda não está claro<sup>135,136</sup>. A osteocalcina é uma proteína não colágeno incorporada à matriz orgânica durante a formação óssea e liberada na circulação durante a reabsorção óssea. A síntese da osteocalcina pelos osteoblastos é regulada pela 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Estudos epidemiológicos mostraram uma correlação entre a vitamina K e a osteoporose senil. Mulheres com menor ingestão de vitamina K (no quintil mais baixo) apresentaram risco de fraturas 30% maior que mulheres com ingestão de vitamina K no quintil superior<sup>137</sup>. Um estudo com mulheres e homens idosos durante 7 anos também mostrou associação entre maior consumo de vitamina K e menor risco de fraturas, mas não houve associação entre o consumo de vitamina K e a DMO<sup>138</sup>.

Por outro lado, alguns estudos não observaram correlação entre consumo de vitamina K, DMO e incidência de fraturas<sup>139,140</sup>. Estudos com suplementação isolada de vitamina K também tiveram resultados contraditórios em relação à DMO. Portanto, são necessários mais estudos para determinar se a suplementação isolada da vitamina K oferece efeitos benéficos à prevenção da osteoporose.



## ■ Vitamina C

A vitamina C é cofator da prolil oxidase, que está envolvida na hidroxilação de prolina e lisina durante a formação do colágeno. O ácido ascórbico participa da biossíntese de elastina, fibronectina e proteoglicanos e estimula a produção de osteocalcina e fosfatase alcalina pelos osteoblastos<sup>141</sup>.

Estudos epidemiológicos mostraram associação positiva entre o consumo de vitamina C e a massa óssea e também associação entre maior consumo de vitamina C e menores riscos de fraturas<sup>142</sup>. Mulheres na pré-menopausa com maiores ingestões de vitamina C apresentaram maior DMO da coluna lombar e mulheres na pós-menopausa que utilizaram suplementação de vitamina C (cerca de 407 mg/dia) tiveram maior DMO do quadril. Esses estudos sugerem que o consumo de vitamina C em doses superiores à *dietary recommendation intake* (DRI) pode ter efeito protetor na osteoporose pós-menopausa<sup>127</sup>.

## ■ Vitamina E

A vitamina E tem ação antioxidante prevenindo a propagação do dano dos radicais livres em membranas biológicas. Arjmandi *et al.*<sup>143</sup> verificaram que, em ratos idosos mas não em ratos jovens, uma dieta com alto conteúdo de vitamina E provocou aumento da qualidade óssea e síntese da matriz proteica.

Provavelmente, a vitamina E protege os ossos devido ao seu poder antioxidante. Em doenças inflamatórias crônicas, envelhecimento e osteoporose, há aumento das espécies reativas de oxigênio, o que leva a aumento da formação de osteoclastos e reabsorção óssea<sup>81</sup>. Xu *et al.*<sup>54</sup> sugeriram que a vitamina E protege contra a peroxidação lipídica celular da matriz cartilaginosa, propiciando um crescimento ósseo normal. São necessários mais estudos científicos para verificar se a suplementação com vitamina E é realmente benéfica e determinar mais precisamente o mecanismo de ação.

## ■ Complexo B

Vitaminas do complexo B também interferem no metabolismo ósseo. Estudos mostraram uma correlação entre deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e maior risco de osteoporose em homens e mulheres<sup>144,145</sup> e a deficiência de vitamina B<sub>6</sub> causou redução da resistência mecânica dos ossos<sup>146</sup>. As vitaminas do complexo B estão diretamente envolvidas no metabolismo e no *clearance* da homocisteína e estudos mais recentes mostraram aumento significativo do risco de osteoporose em pacientes com hiper-homocisteinemia<sup>147</sup>.

Experimentos com culturas de células evidenciaram que a hiper-homocisteinemia estimula a atividade dos osteo-clastos, mas não a dos osteoblastos, acarretando aumento da reabsorção óssea<sup>148</sup>. Também foram observados efeitos adversos na matriz extracelular do colágeno. Os altos níveis de homocisteína inibem competitivamente a lisil oxidase, resultando em ligações cruzadas de colágeno não adequadas<sup>149</sup>. Portanto, a hiper-homocisteinemia estimula a reabsorção óssea e prejudica a síntese das ligações cruzadas do colágeno, provocando formação de ossos de menor qualidade e maior suscetibilidade a fraturas.

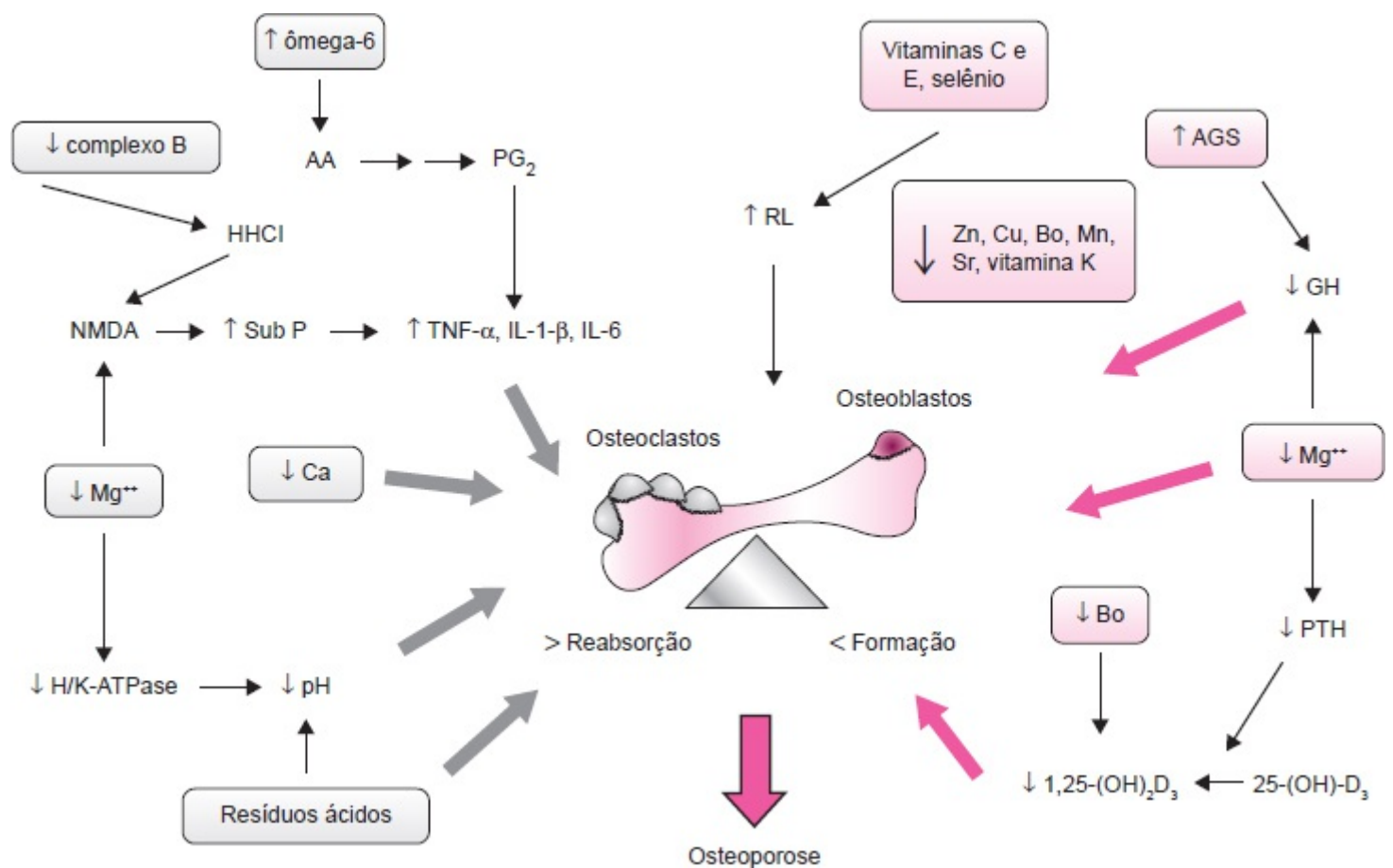
## ► Osteoporose em atletas

A tríade da mulher atleta – distúrbios alimentares, amenorreia e osteoporose – foi associada a atletas de modalidades que priorizam o baixo peso, como ginastas, bailarinas, maratonistas e patinadoras de elite. Atualmente, sabe-se que pode ser evidenciada em qualquer modalidade esportiva<sup>150</sup>. O estudo de Beals<sup>151</sup>, por exemplo, mostrou dietas restritivas e irregularidades menstruais em atletas de vôlei, um esporte não tipicamente associado a um intenso controle de peso.

Diversos estudos evidenciaram DMO significativamente menor<sup>152–154</sup> e osteopenia em atletas amenorreicas<sup>154,155</sup>. Essa menor DMO normalmente está relacionada à deficiência de estrogênio. Keen e Drinkwater<sup>156</sup> mostraram que, em atletas com amenorreia, a DMO permaneceu inferior à de atletas eumenorreicas 6 a 10 anos após a recuperação dos ciclos menstruais, enfatizando a importância de uma intervenção precoce na prevenção de uma potencial perda óssea irreversível.

Além do fator de risco proporcionado pelos distúrbios hormonais, a alimentação inadequada pode agravar esse quadro. A preocupação com a manutenção de baixo peso leva essas atletas a dietas constantes e, muitas vezes, de má qualidade, o que dificulta muito a ingestão de quantidades suficientes de macro e micronutrientes. Relatou-se um consumo inadequado de folato, cálcio, ferro, magnésio e zinco em patinadoras de elite<sup>157</sup> e jogadoras de vôlei<sup>151</sup>.

Misner<sup>158</sup> analisou 70 dietas de 20 indivíduos atletas e não atletas, tentando otimizar o consumo de micronutrientes provenientes de fontes dietéticas. Nenhuma das dietas alcançou 100% das recomendações das novas DRI. Nos homens houve deficiência média em 40% das vitaminas e 54,2% dos minerais. Nas mulheres, a deficiência foi de 29% para as vitaminas e 44,2% para os minerais. Os maiores déficits foram observados em relação a iodo, vitamina D, zinco, vitamina E, cálcio, selênio, magnésio e vitamina K.



**Figura 42.1** Modulação da síntese e reabsorção óssea por nutrientes. Exemplo do modo pelo qual alguns fatores dietéticos (deficiência de Mg, Ca, outros minerais e vitaminas), assim como o excesso de ácidos graxos saturados e ácidos graxos poli-insaturados ômega-6, podem levar à osteoporose por estímulo da reabsorção, diminuição da formação óssea, ou ambos. Nos *retângulos* estão destacados os fatores nutricionais e fora dos retângulos, os efeitos resultantes da deficiência (↓) ou excesso (↑) do nutriente e sua ação no metabolismo ósseo. Deve-se ressaltar que aqui não estão representados todos os mecanismos possíveis e, tampouco, os detalhes do modo como tal ação acontece. A influência desses nutrientes na formação e na reabsorção óssea pode ser direta (p. ex., substrato para mineralização e matriz proteica) ou indireta (p. ex., estímulo/inibição da diferenciação osteoblástica/osteoclástica, cofator enzimático, alteração na síntese/secreção de hormônios). Os mecanismos de ação estão descritos no texto. AA = ácido araquidônico; AGS = ácidos graxos saturados; GH = hormônio do crescimento; HHCI = hiper-homocisteinemia; IL = interleucina; NMDA = receptor N-metil-D-aspartato; PG<sub>2</sub> = prostaglandina 2; PTH = paratormônio diminuído em resposta à deficiência crônica de Mg (a deficiência aguda pode aumentar o PTH); RL = radicais livres; Sub P = substância P; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa.

Tendo em vista o papel desses nutrientes no metabolismo ósseo (Figura 42.1), fica evidente a importância de uma dieta adequada e, quando necessário, suplementação para suprir as deficiências nutricionais e minimizar os fatores de risco associados à osteoporose.

## ► Referências bibliográficas

1. Neto AMP, Soares A, Urbanetz AA et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. Revista Brasileira de Reumatologia. 2002;42:343-54.
2. Compston JE. Sex steroids and bone. Physiological Research. 2001;81:419-38.
3. Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. BMJ. 2006;333:1251-6.
4. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. The Journal of the American Medical Association. 2001;285:785-95.
5. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis International. 1990;1:56-60.
6. Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. Osteoporosis International. 2003;14:S35-S42.
7. Barzel US, Massey LK. Excess dietary protein can adversely affect bone. The Journal of Nutrition. 1998;128:1051-3.
8. Prynne CJ. Fruit and vegetable intakes and bone mineral status: a cross-sectional study in 5 age and sex cohorts. The American Journal of Clinical Nutrition. Jun., 2006;83:1420-8.
9. New SA, Robins SP, Campbell MK et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? The American Journal of Clinical Nutrition. 2000;71:142-51.
10. Tucker KL, Hannan MT, Chen H et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. The American Journal of Clinical Nutrition. 1999;69:727-36.
11. Tucker KL, Chen H, Hannan MT et al. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2002;76:245-52.
12. McGartland CP, Robson PJ, Murray LJ et al. Fruit and vegetable consumption and bone mineral density: the Northern Ireland Young Hearts Project. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004;80:1019-23.
13. Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H et al. Association between oxidative stress and bone mineral density.

14. Corwin RL, Hartman TJ, Maczuga SA et al. Fat intake and bone health in NHANES III. The FASEB Journal. 2002;16:A625.
15. Cooper C, Atkinson EJ, Hensrud DD et al. Dietary protein intake and bone mass in women. Calcified Tissue International. 1996;58:320-5.
16. Kato I, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A et al. Diet, smoking and anthropometric indices and postmenopausal bone fractures: a prospective study. International Journal of Epidemiology. 2000;29:92-5.
17. Macri E et al. The potential risk of consuming high fat diets on bone mineral content. The FASEB Journal. 2006;20:A1023-A102a.
18. Wohl GR, Loehrke L, Watkins BA et al. Effects of high-fat diet on mature bone mineral content, structure, and mechanical properties. Calcified Tissue International. 1998;63:74-9.
19. Darlington LG, Stone TW. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. British Journal of Nutrition. 2001;85:251-69.
20. Corwin RL, Hartman TJ, Maczuga SA et al. Dietary saturated fat intake is inversely associated with bone density in humans: analysis of NHANES III1,2. The Journal of Nutrition. 2006;136:159-65.
21. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. The Journal of the American College of Nutrition. 2005;24:526S-5536.
22. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2003;32:15-24.
23. Kettler DB. Can manipulation of the ratios of essential fatty acids slow the rapid rate of postmenopausal bone loss? Alternative Medicine Reviews. 2001;6:61-77.
24. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. The American Journal of Clinical Nutrition. 1999;70:560S-569S.
25. Kruger MC, Horrobin DF. Calcium metabolism, osteoporosis and essential fatty acids: a review. Progress in Lipid Research. 1997;36:131-51.
26. Watkins BA, Li Y, Lippman HE et al. Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. Prostaglandins, Leukotriens, Essential Fatty Acids. 2003;68:387-98.
27. Iwami-Morimoto Y, Yamaguchi K, Tanne K. Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. The Angle Orthodontist. 1998;69:365-71.
28. Hogstrom MP, Nordstrom A. N-3 fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007;85:803-7.
29. Weiss LA, Barrett-Connor E, Von Muhlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005;81:934-8.
30. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ et al. Arachidonic acid supplementation enhances synthesis of eicosanoids without suppressing immune functions in young healthy men. Lipids. 1998;33:125-30.
31. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. The Journal of the American College of Nutrition. 2002;21:495-505.
32. Kerstetter JE, Svastisalee CM, Caseria DM et al. A threshold for low-protein-diet-induced elevations in parathyroid hormone. The American Journal of Clinical Nutrition. 2000;72:168-73.
33. Kim Y, Linkswiler HM. Effect of level of protein intake on calcium metabolism and on parathyroid and renal function in the adult human male. The Journal of Nutrition. 1979;109:1399-404.
34. Buclin T, Cosma M, Appenzeller M et al. Diet acids and alkalis influence calcium retention in bone. Osteoporosis International. 2001;12:493-9.
35. Roughead ZK, Johnson LK, Lykken GI et al. Controlled high meat diets do not affect calcium retention or indices of bone status in healthy postmenopausal women. The Journal of Nutrition. 2003;133:1020-6.

36. Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ et al. Protein consumption and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155:636-44.
37. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69:147-52.
38. Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM et al. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet*. 1991;335:1013-6.
39. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R et al. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *The Journal of the American College of Nutrition*. 1992;11:519-25.
40. Kerstetter JE, Caseria DM, Mitnick ME et al. Increased circulating concentrations of parathyroid hormone in healthy, young women consuming a protein-restricted diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;66:1188-96.
41. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women. The Framingham Study. *The Journal of Bone Mineral Research*. 2000;15:2504-12.
42. Alexy U, Remer T, Manz F et al. Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82:1107-14.
43. Langdahl BL, Kassem M, Moller MK et al. The effects of IGF-I and IGF-II on proliferation and differentiation of human osteoblasts and interactions with growth hormone. *European Journal of Clinical Investigation*. 1998;28:176-83.
44. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Insulina-like growth factor IGF and bone. *Connective Tissue Research*. 1989;20:277-82.
45. Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L et al. IGF-I regulates osteoprotegerin OPG and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand *in vitro* and OPG *in vivo*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87:4273-9.
46. Torricelli P, Fini M, Giavaresi G et al. Human osteopenic bone-derived osteoblasts: essential amino acids treatment effects. *Artificial Cells, Blood Substitutes and Immobilization Biotechnology*. 2003;31:35-46.
47. Civitelli R, Villareal DT, Agnusdei D et al. Dietary L-lysine and calcium metabolism in humans. *Nutrition*. 1992;8:400-5.
48. Fini M, Torricelli P, Giavaresi G et al. Effect of L-lysine and L-arginine on primary osteoblast cultures from normal and osteopenic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2001;55:213-20.
49. Chevalley T, Rizzoli R, Manen D et al. Arginine increases insulina-like growth factor-I production and collagen synthesis in osteoblast-like cells. *Bone*. 1998;23:103-9.
50. Dietitians of Canada, American Dietetic Association, American College of Sports Medicine. Nutrition and athletic performance. Position of Dietitians of Canada, the American Dietetic Association, and the American College of Sports Medicine: endorsed by the Coaching Association of Canada. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*. 2000;61:176-92.
51. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutation Research*. 1992;275:257-66.
52. Sánchez-Rodrigues M, Ruiz-Ramos M, Correa-Muñoz E et al. Oxidative stress as a risk factor for osteoporosis in elderly Mexicans as characterized by antioxidant enzymes. *BMC Musculoskelet Disorders*. 2007;8:1-7.
53. Bai XC, Lu D, Bai J et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochemical and Biophysics Research Communications*. 2004;314:197-207.
54. Xu H, Watkins BA, Seifert MF. Vitamin E stimulates trabecular bone formation and alters epiphyseal cartilage morphometry. *Calcified Tissue International*. 1995;57:293-300.
55. Turan B, Can B, Delilbasi E. Selenium combined with vitamin E and vitamin C restores structural alterations

- of bones in heparina-induced osteoporosis. *Clinical Rheumatology*. 2003;22:432-6.
56. Schrezenmeir J, De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73:361S-364S.
  57. Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud C et al. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *European Journal of Clinical Nutrition*. Jun., 1997;51:375-80.
  58. Ohta A, Motohashi Y, Ohtsuki M et al. Dietary fructooligosaccharides change the concentration of calbindin-d9k differently in the mucosa of the small and large intestine of rats. *The Journal of Nutrition*. 1998;128:934-9.
  59. Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *British Journal Nutrition*. 2002;87(S2):S187-91.
  60. Van den Heuvel EG, Muijs T, Van Dokkum W et al. Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14:1211-6.
  61. Van den Heuvel EG, Muijs T, Van Dokkum W et al. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69:544-8.
  62. Van den Heuvel EG, Schoterman MH, Muijs T. Transgalactooligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. *The Journal of Nutrition*. 2000;130:2938-42.
  63. Younes H, Coudray C, Bellanger J et al. Effects of two fermentable carbohydrates inulin and resistant starch and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *British Journal Nutrition*. 2001;86:479-85.
  64. Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *The Journal of Nutrition*. 2007;137:838S-846.
  65. Igarashi M, Liyama Y, Kato R et al. Effect of *Bifidobacterium longum* and lactulose on the strength of bone in ovariectomised osteoporosis model rats. *Bifidus*. 1994;7:139-47.
  66. Cohen L. Recent data on magnesium and osteoporosis. *Magnesium Research*. 1988;1:85-7.
  67. Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE et al. Magnesium deficiency induces bone loss in the rat. *Mineral and Electrolyte Metabolism*. 1998;24:314-20.
  68. Wang MC, Moore EC, Crawford PB et al. Influence of pre-adolescent diet on quantitative ultrasound measurements of the calcaneus in young adult women. *Osteoporosis International*. 1999;9:532-5.
  69. Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD et al. The relationship between diet and bone mineral content of multiple skeletal sites in elderly Japanese-American men and women living in Hawaii. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1985;42:877- 88.
  70. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA et al. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65:1831-9.
  71. Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35 a 65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1986;44:863-76.
  72. Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG et al. Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*. 1994;8:55-8.
  73. Rude R, Gruber H. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2004;15:710-6.
  74. Kenney MA, McCoy H, Williams L. Effects of magnesium deficiency on strength, mass, and composition of rat femur. *Calcified Tissue International*. 1994;54:44-9.
  75. Rude RK, Gruber HE, Norton HJ et al. Reduction of dietary magnesium by only 50% in the rat disrupts bone and mineral metabolism. *Osteoporosis International*. 2006;17:1022-32.
  76. Liu CC, Yeh JK, Aloia JF. Magnesium directly stimulates osteoblast proliferation. *The Journal of Bone and*



- Mineral Research. 1988;3:S104.
77. Dorup I, Flyvbjerg A, Everts ME et al. Role of insulina-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. *British Journal of Nutrition*. 1991;66:505-21.
  78. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83:302-20.
  79. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *The New England Journal of Medicine*. Jul., 1992;327:82-7.
  80. Lloyd T, Andon MB, Rollings N et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *The Journal of the American Medical Association*. 1993;270:841-4.
  81. Ianetta O. Osteoporose: uma ex-enfermidade silenciosa. 1. ed. São Paulo: Tecmedd; 2006.
  82. Andon MB, Smith KT, Bracker M et al. Spinal bone density and calcium intake in healthy postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1991;54:927-9.
  83. Chan HHL, Lau EM, Woo J et al. Dietary calcium intake, physical activity and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporosis International*. 1996;6:228-32.
  84. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporosis International*. May, 1992;2:122-7.
  85. Owusu W, Willett WC, Feskanich D et al. Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *The Journal of Nutrition*. Sep., 1997;27:1782-7.
  86. Matkovic V, Fontana D, Tominac C et al. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;52:878-88.
  87. Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *American Journal of Epidemiology*. 1994;139:493-503.
  88. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. Sep. 1997;12:1321-9.
  89. Shea B, Wells G, Cranney A et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Metaanalysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2002;23:552-9.
  90. Silva AGH, Cozzolino SMF. Cálcio. In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 2. ed. São Paulo: Manole; 2007.
  91. Gouldin A. Fasting urinary sodium/creatinine in relation to calcium/creatinine and hydroxyproline/creatinine in a general population of women. *The New Zealand Medical Journal*. 1981;93:294-7.
  92. Claassen N, Coetzer H, Steinmann CM et al. The effect of different n-6/n-3 essential fatty acid ratios on calcium balance and bone in rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1995;53:13-9.
  93. Ginty F, Flynn A, Cashman KD. The effect of dietary sodium intake on biochemical markers of bone metabolism in young women. *British Journal of Nutrition*. 1998;79:343-50.
  94. Massey LK, Whiting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *The Journal of Nutrition*. 1993;123:1611-4.
  95. Shortt C, Flynn A. Sodium-calcium inter-relationships with specific reference to osteoporosis. *Nutrition Research Reviews*. 1990;3:101-15.
  96. Heaney RP. Role of dietary sodium in osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25:271S-276S.
  97. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;60:573-8.
  98. Itoh R, Suyama Y. Sodium excretion in relation to calcium and hydroxyproline excretion in a healthy Japanese

population. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996;63:735-40.

99. Acu-Cell. Mineral ratios. Disponível em <http://www.acu-cell.com/mr.html>. Acesso em 12/11/2008.

100. Reid IR, Grey A, Bolland MJ. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporosis International*. Aug., 2008;19:1119-23.

101. Bizik BK, Wei D, Cerklewski FL. Evidence that bone resorption of young men is not increased by high dietary phosphorus obtained from milk and cheese. *Nutrition Research*. 1996;16:1143-6.

102. Spencer H, Menczel J, Lewin I et al. Effect of high phosphorus intake on calcium and phosphorus metabolism in man. *The Journal of Nutrition*. 1965;86:125-32.

103. Heaney RP. Dietary protein and phosphorus do not affect calcium absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Sep., 2000;72:758-61.

104. Murphy P, Wadiwala I, Sharland DE et al. Copper and zinc levels in health and sick elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1985;33:847-9.

105. Gür A, Colpan L, Nas K et al. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonina. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2002;20:39-43.

106. Beattie J, Avenell A. Trace element nutrition and bone metabolism. *Nutrition Research Reviews*. 1992;5:167-88.

107. Ninh NX, Thissen JP, Collette L et al. Zinc supplementation increases growth and circulating insulinlike growth factor I IGF-I in growth-retarded Vietnamese children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996;63:514-9.

108. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L et al. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporosis International*. 1998;8:333-40.

109. Howard G, Andon M, Bracker M et al. Low serum copper, a risk factor additional to low dietary calcium in postmenopausal bone loss. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1992;5:23-31.

110. Strause L, Saltman P, Smith KT et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *The Journal of Nutrition*. 1994;124:1060-4.

111. Bunchman AI, Keen CI, Vinters HV. Copper deficiency secondary to a copper transport defect: a new copper metabolic disturbance. *Metabolism, Clinical and experimental*. 1994;43:1462-9.

112. Yee CD, Kubena KS, Walker M et al. The relationship of nutritional copper to the development of postmenopausal osteoporosis. *Biological Trace Element Research*. 1995;48:1-11.

113. Eaton-Evans J, McIlrath EM, Jackson WE et al. Copper supplementation and the maintenance of bone mineral density in middle-aged women. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 2003;9:87-94.

114. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *The FASEB Journal*. 1987;1:394-7.

115. Beattie JH, Peace HS. The influence of a low-boron diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women. *British Journal of Nutrition*. 1993;69:871-84.

116. Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Up-regulatory impact of boron on vitamin D function – does it reflect inhibition of 24-hydroxylase? *Medical Hypotheses*. 2004;63:1054-6.

117. Strause LG, Hegenauer J, Saltman P et al. Effects of longterm dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton. *The Journal of Nutrition*. 1986;116:135-41.

118. Rafferty K, Davies KM, Heaney RP. Potassium intake and the calcium economy. *Journal of the American College of Nutrition*. 2005;24:99-106.

119. MacDonald HM, New SA, Fraser WD et al. Low dietary potassium intakes and high dietary estimates of net endogenous acid production are associated with low bone mineral density in premenopausal women and increased markers of bone resorption in postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81:923-33.

120. Medeiros D, Ilich J, Ireton J et al. Femurs from rats fed diets deficient in copper or iron have decreased mechanical strength and altered mineral composition. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1997;10:197-203.
121. Conte D, Caraceni MP, Duriez J et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1989;84:1231-4.
122. Schnitzler CM, MacPhail AP, Shires R et al. Osteoporosis in African hemosiderosis: role of alcohol and iron. *The Journal of Bone and Mineral Research*. 1994;9:1865-73.
123. Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Thompson RPH et al. Review: dietary silicon and bone health. *Nutrition Bulletin*. 2005;30:222-30.
124. Carlisle EM. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science*. 1970;167:279-80.
125. Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N et al. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;19:297-307.
126. Bae YJ, Kim JY, Choi MK et al. Short-term administration of water-soluble silicon improves mineral density of the femur and tibia in ovariectomized rats. *Biological Trace Element Research*. 2008;124:157-63.
127. Schaafsma A, De Vries PJF, Saris WH. Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2001;41:225-49.
128. Reginster JY. Miscellaneous and experimental agents: management of osteoporosis. *The American Journal of Medical Science*. 1997;313:33-40.
129. Crandall C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review. *Journal of Women's Health*. Oct., 2004;13:939-53.
130. Genaro PS, Martini LA. Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture. *Nutrition Reviews*. 2004;62:65-7.
131. Nelson DL, Cox M. *Lehninger – Princípios de Bioquímica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
132. Bandeira F, Griz L, Dreyer P et al. Deficiência de vitamina D: uma perspectiva global. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2006;50:640-6.
133. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86:1780-90.
134. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood*. 1999;93:1798-808.
135. Shearer MJ. The roles of vitamins D and K in bone health and osteoporosis prevention. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1997;56:915-37.
136. Booth SL. Skeletal functions of vitamin K-dependent proteins: not just for clotting anymore. *Nutrition Reviews*. 1997;55:282-4.
137. Feskanich D, Weber P, Willett WC et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69:74-9.
138. Booth SL, Tucker KL, Chen H et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71:1201-8.
139. Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P et al. No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporosis International*. 2006;17:1122-32.
140. McLean RR, Booth SL, Kiel DP et al. Association of dietary and biochemical measures of vitamin K with quantitative ultrasound of the heel in men and women. *Osteoporosis International*. 2006;17:600-7.
141. Franceschi RT, Iyer BS. Relationship between collagen synthesis and expression of the osteoblast phenotype

in MC3T3-E1 cells. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1992;7:235-46.

142. Hall SL, Greendale GA. The relationship of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study. *Calcified Tissue International*. 1998;63:183-9.
143. Arjmandi B, Juma S, Beharka A et al. Vitamin E improves bone quality in the aged but not in young adult male mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2002;13:543-9.
144. Dhonukshe-Rutten RA, Lips M, De Jong N et al. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *The Journal of Nutrition*. 2003;133:801-7.
145. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: The Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20:152-8.
146. Lumbers M, New SA, Gibson S et al. Nutritional status in elderly female hip fracture patients: Comparison with an age-matched home living group attending day centres. *British Journal of Nutrition*. 2001;85:733-40.
147. Cashman KD. Homocysteine and osteoporotic fracture risk: a potential role for B vitamins. *Nutritional Reviews*. 2005;63:29-36.
148. Herrmann M, Schmidt JP, Umanskaya N. The role of hyperhomocysteinemia as well as folate, vitamin B6 and B12 deficiencies in osteoporosis – a systematic review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007;45:1621-32.
149. Lube B, Fang-Kircher S, Lubec T et al. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1996;1315:159-62.
150. Mantoanelli G, Vitale MSS, Amancio OMS. Amenorreia e osteoporose em adolescentes atletas. *Revista de Nutrição*. 2002;15:319-32.
151. Beals KA. Eating behaviors, nutritional status, and menstrual function in elite female adolescent volleyball players. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002;102:1293-6.
152. Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH et al. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *The New England Journal of Medicine*. 1984;311:277-81.
153. Micklesfield LK, Lambert IV, Fataar AB et al. Bone mineral density in mature, premenopausal ultramarathon runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1995;27:688-96.
154. Myburgh KH, Bachrach LK, Lewis B et al. Low bone mineral density at axial and appendicular sites in amenorrheic athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1993;25:1197-202.
155. Rencken ML, Chesnut C, Drinkwater BL. Bone density at multiple skeletal sites in amenorrheic athletes. *The Journal of the American Medical Association*. 1996;276:238-40.
156. Keen AD, Drinkwater BL. Irreversible bone loss in former amenorrheic athletes. *Osteoporosis International*. 1997;7:311-315.
157. Ziegler PJ, Jonnalagadda SJ, Lawrence C. Dietary intake of elite figure skating dancers. *Nutrition Research*. 2001;21:983-92.
158. Misner B. Food alone may not provide sufficient micronutrients for preventing deficiency. *Journal of International Society of Sports Nutrition*. 2006;3:51-5.





# Obesidade

Daniela Fojo Seixas Chaves, Daisy Diwan e Dafne Oliveira



## ► Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde<sup>1</sup> os índices de obesidade vêm aumentando consideravelmente nas últimas décadas, transformando-a hoje em um dos maiores problemas de saúde pública e uma das doenças crônicas não transmissíveis que mais cresce em todo o mundo.

Apesar de a obesidade ser, muitas vezes, definida como simples resultado de um equilíbrio energético positivo, hoje se sabe ser uma doença de etiologia multifatorial na qual está envolvida uma série de fatores fisiológicos, genéticos, comportamentais e ambientais (Figura 43.1). Os mecanismos inatos que regulam os processos metabólicos e fisiológicos estão no centro, sendo que o *blueprint* é codificado geneticamente. Entretanto, em raríssimos casos, a obesidade resulta de defeitos em um único gene. Normalmente, ela se manifesta em indivíduos que possuem diversos genes, cada um deles com uma pequena contribuição para o processo de deposição de gordura corporal e, quando combinados em um ambiente propício, podem levar a um expressivo ganho de peso<sup>2</sup>.

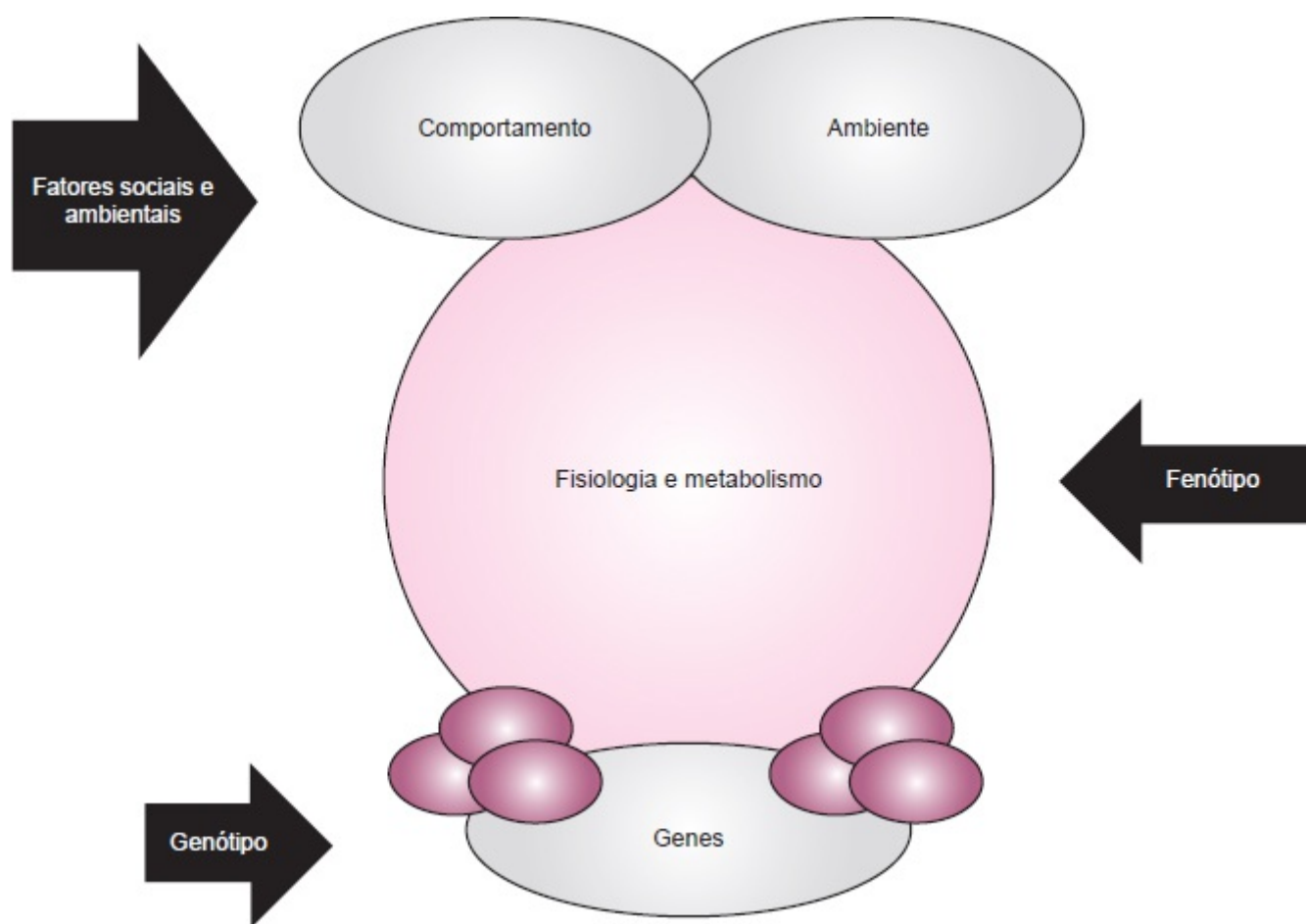
## ► Obesidade e distribuição da gordura corporal

Tradicionalmente, a obesidade tem sido associada a maior risco de morte por doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e diabetes<sup>3-6</sup>. É também um fator de risco para diversas doenças, como osteoartrite, doença pulmonar obstrutiva e certos tipos de câncer<sup>7</sup>.



Na obesidade moderada, a distribuição da gordura é um indicador muito mais importante que o índice de massa corporal (IMC)<sup>8,9</sup>. A obesidade central ou visceral, também conhecida como androide, está mais correlacionada a aumento do risco de mortalidade, diabetes, aterosclerose, hipertensão e dislipidemias do que a obesidade gluteofemoral, também conhecida como ginoide<sup>10</sup>.

Diversos estudos demonstram que a obesidade visceral está relacionada à intolerância à glicose, resistência à insulina com consequente hiperinsulinemia compensatória<sup>11-13</sup>, a aumento de triglicerídios plasmáticos e distúrbios no metabolismo das lipoproteínas<sup>14,15</sup>. Portanto, existe uma estreita correlação entre gordura visceral, resistência à insulina e risco de doenças cardiovasculares<sup>16-18</sup>. A obesidade visceral também é um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica, condição na qual a resistência à insulina funciona como um elo entre a obesidade visceral, a intolerância à glicose, a hipertensão arterial e a dislipidemia. A essas manifestações podem também se somar a microalbuminúria, o aumento do ácido úrico e os distúrbios da coagulação<sup>19-21</sup>.



**Figura 43.1** Interações multifatoriais que influenciam no desenvolvimento da obesidade. Modificada de Prentice<sup>2</sup>.

Desse modo, o tecido adiposo intra-abdominal contribui para o metabolismo alterado de ácidos graxos e um perfil pró-inflamatório, colaborando para resistência à insulina e metabolismo alterado de glicose<sup>22,23</sup>.

Há uma hipótese (que não exclui a contribuição dos mecanismos já mencionados) de que o acúmulo excessivo de gordura intra-abdominal possa se dever à menor capacidade do tecido adiposo subcutâneo de atuar como uma reserva energética nos casos em que o consumo energético exceda os gastos<sup>24</sup>. Em razão dessa baixa capacidade de armazenamento do tecido adiposo

subcutâneo, ocorre aumento do acúmulo de gordura em locais como fígado, músculo esquelético, coração e células  $\beta$  pancreáticas, um fenômeno denominado deposição ectópica de gordura (Figura 43.2)<sup>25</sup>.

Os adipócitos do tecido adiposo visceral têm maior atividade lipolítica e estão relacionados às anormalidades endócrinas que envolvem hormônios esteroides, hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) e insulina, dentre outros, aumentando, portanto, a suscetibilidade para desenvolver a síndrome metabólica<sup>26</sup>.

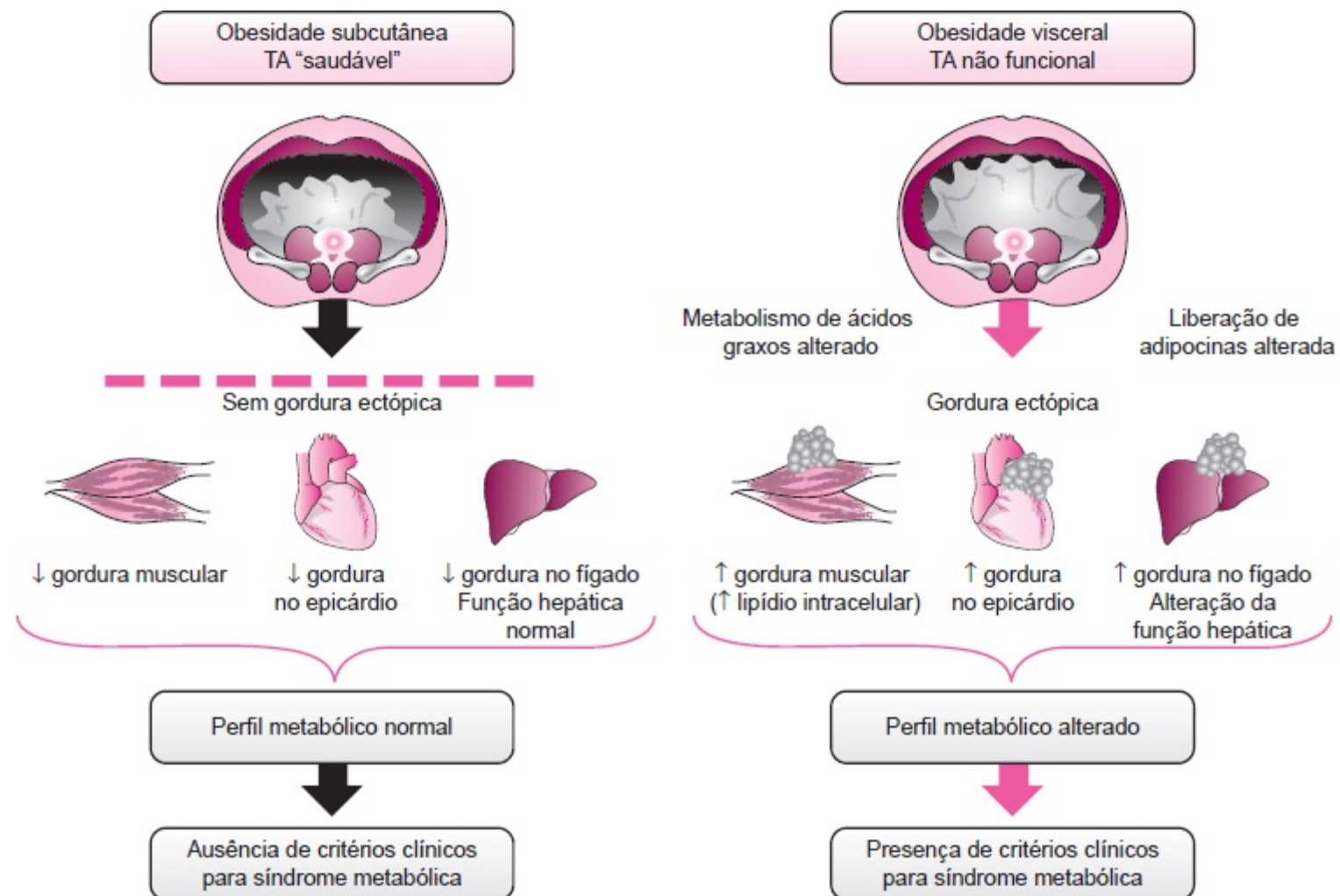
O tecido adiposo visceral (TAV) é considerado o mais metabolicamente ativo, pois é mais responsivo à ação lipolítica das catecolaminas nos receptores beta-adrenérgicos<sup>27</sup>. As catecolaminas são potentes reguladores da lipólise no tecido adiposo por meio da estimulação dos receptores beta-adrenérgicos ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ ), que aumentam a atividade da lipase hormônio-sensível (LHS) e inibem a lipoproteína lipase (LPL) e os receptores alfa-adrenérgicos ( $\alpha_2$ ), que têm ação antilipolítica<sup>16</sup>.

## ■ Resistência à insulina e dislipidemias

Resistência à insulina (RI) é definida como capacidade reduzida da insulina plasmática (em concentrações usuais) de promover adequadamente o influxo celular de glicose, suprimir a produção hepática de glicose e inibir a saída de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, *very low density lipoprotein*) dos adipócitos<sup>29</sup>.

Em condições de resistência periférica à insulina, o tecido adiposo hidrolisa os triglicerídios, aumentando a liberação de ácidos graxos livres (AGL), não esterificados, para a circulação. Como o tecido adiposo visceral tem conexão hepática (via sistema porta), esses ácidos graxos são levados ao fígado, no qual estimulam maior síntese de triglicerídios que são incorporados na forma de colesterol de VLDL. Além dos efeitos no fígado, fluxo maior de AGL pode reduzir a utilização de glicose pelo músculo e potencializar a secreção de insulina estimulada pela glicose, contribuindo ainda mais para o estado de hiperinsulinemia e resistência à insulina<sup>16</sup>.

A hipertrigliceridemia resulta em baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*) e aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL, *low density lipoproteins*) pequenas e densas pela ação da proteína de transferência dos ésteres de colesterol (CETP, *cholesterylester transfer protein*)<sup>30</sup>. A CETP é uma enzima responsável pela troca de ésteres de colesterol e triglicerídios entre lipoproteínas plasmáticas. Em humanos, a principal fonte dessa enzima é o tecido adiposo, consequentemente, com obesidade há aumento da expressão e da atividade da CETP<sup>30</sup>.



**Figura 43.2** Modelo de deposição ectópica de gordura. O excesso de gordura visceral pode estar causalmente relacionado às características da resistência à insulina, assim como pode funcionar como marcador de um tecido adiposo (TA) disfuncional, incapaz de armazenar o excesso de energia. Conforme este modelo, a habilidade do organismo em lidar com o excesso de calorías pode, em última instância, determinar a suscetibilidade do indivíduo em desenvolver a síndrome metabólica. Modificada de Després e Lemieux<sup>28</sup>.

No plasma, a CETP catalisa a transferência de triglicerídios das VLDL para a HDL em troca por ésteres de colesterol, resultando em partículas de HDL enriquecidas em triglicerídios. Os triglicerídios dessas HDL são hidrolisados pela lipase hepática, dando origem a partículas menores que perdem algumas moléculas de sua superfície, inclusive a apolipoproteína A-I (apoA-I), que é degradada pelos rins<sup>31</sup>. Do mesmo modo, colisões intravasculares entre VLDL e LDL permitem a troca de triglicerídios das VLDL por ésteres de colesterol das LDL que, após ação da lipase hepática, resulta em partículas de LDL pequenas e densas (Figura 43.3).

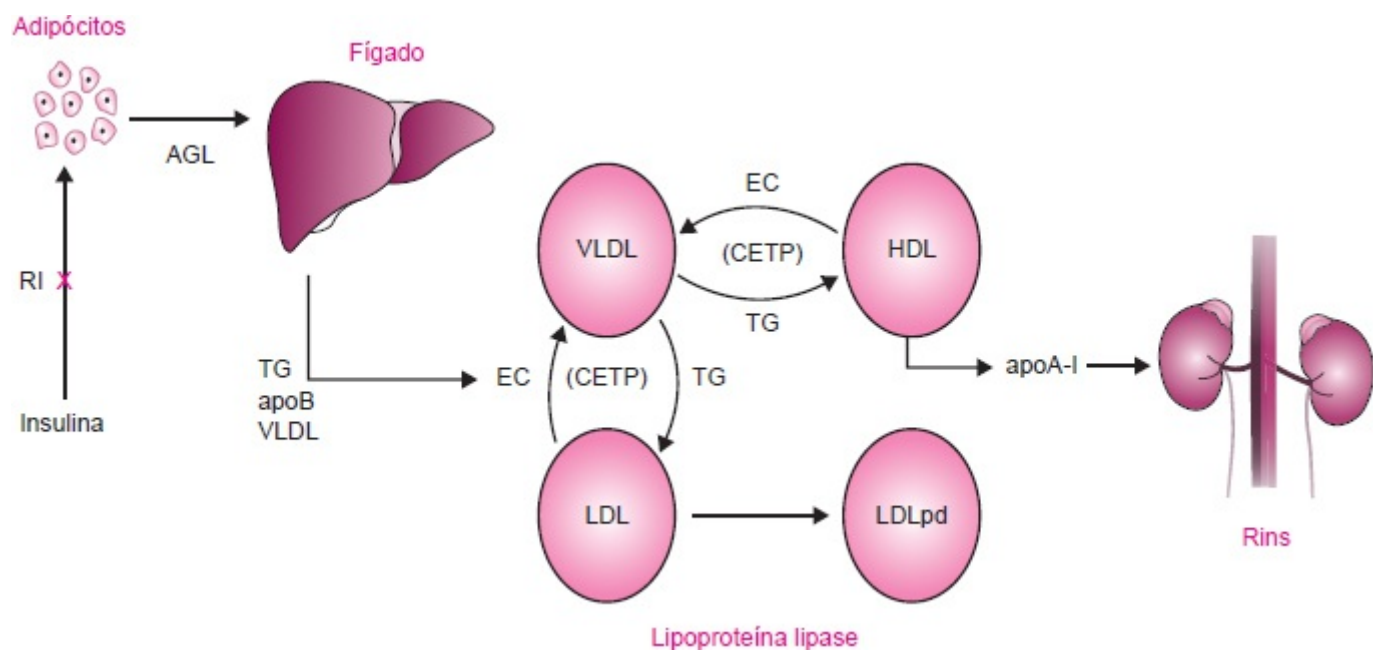
Austin *et al.*<sup>32</sup> demonstraram que as LDL pequenas e densas são mais aterogênicas que o mesmo número de LDL de maior tamanho, tendo em vista que estas são mais suscetíveis à oxidação e penetram mais facilmente na matriz extracelular da parede arterial. Desse modo, a incapacidade das células adiposas de armazenar triglicerídios na resistência à insulina é o primeiro passo para o desenvolvimento da dislipidemia característica da RI.

## ■ Tecido adiposo como glândula endócrina

Antigamente, o tecido adiposo era considerado um simples depósito de lipídios responsável pelo

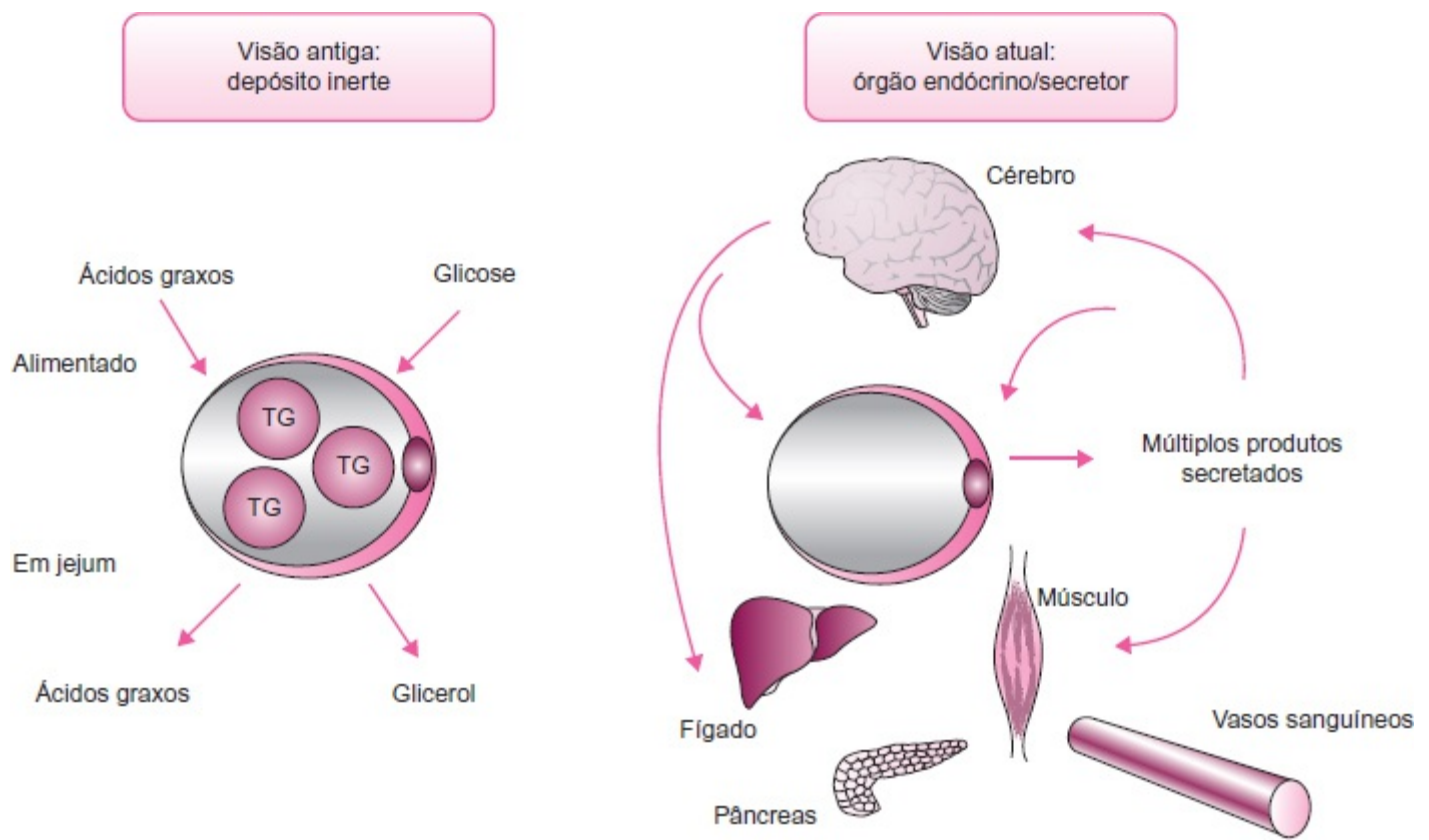
armazenamento de triglicerídios no estado alimentado e pela liberação de ácidos graxos e glicerol durante períodos de jejum. Em 1994, com a descoberta da leptina<sup>33</sup>, produto do gene *ob*, o tecido adiposo foi estabelecido como um órgão endócrino capaz de comunicar-se com o cérebro, com outros tecidos do corpo e com o próprio tecido adiposo. Os adipócitos são capazes de sintetizar e secretar uma variedade de proteínas e moléculas não proteicas, assim como armazenar e liberar triglicerídios, retinoides e colesterol (Figura 43.4).

Desse modo, os adipócitos participam ativamente da homeostase metabólica e da sinalização hormonal, sendo influenciados por diversos sinais como a insulina, as catecolaminas e o cortisol. Em contrapartida, secretam uma grande variedade de substâncias que atuam local ou sistemicamente, regulando a sensibilidade à insulina, a função endotelial, a aterogênese, o equilíbrio energético e a pressão arterial, dentre outros<sup>16,17,35,36</sup>.



**Figura 43.3** Resistência à insulina e dislipidemias. Modelo simplificado que mostra como a resistência à insulina (RI) pode levar à dislipidemia e, conseqüentemente, a doenças cardiovasculares. A RI no adipócito resulta em aumento de ácidos graxos circulantes, que estimula a síntese e a secreção hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), causando hipertrigliceridemia. Adicionalmente, a VLDL estimula as trocas de ésteres de colesterol (EC) entre lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) por triglicerídios (TG). A apolipoproteína A-I (apoA-I) pode se dissociar das HDL ricas em TG. A apoA-I livre é rapidamente retirada do plasma e excretada pelos rins, diminuindo a disponibilidade de HDL para o transporte reverso de colesterol. As LDL ricas em TG podem sofrer lipólise pela lipoproteína lipase, formando LDL pequenas e densas (LDLpd). Os baixos níveis de HDL juntamente com as LDLpd são fatores de risco independentes para doenças cardiovasculares. AGL = ácidos graxos livres; apoB = apolipoproteína B; CETP = proteína de transferência dos ésteres de colesterol. Modificada de Ginsberg<sup>33</sup>.





**Figura 43.4** Evolução do conhecimento do tecido adiposo como órgão endócrino. Antes, os adipócitos eram considerados como depósitos inertes de triglicerídios (TG), responsáveis pelo seu armazenamento no estado alimentado e pela liberação destes quando em jejum. Atualmente, sabe-se que os adipócitos são glândulas endócrinas que secretam hormônios, citocinas, substâncias vasoativas e outros peptídeos. Modificada de Lyon *et al.*<sup>37</sup>.

## ■ Tecido adiposo, inflamação e resistência à insulina

As substâncias produzidas e secretadas pelo tecido adiposo são denominadas adipocinas ou adipocitocinas. Dentre estas, estão o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), a leptina, o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), a interleucina-6 (IL-6), a resistina e angiotensinogênio<sup>38</sup>. Em indivíduos obesos, os níveis séricos de diversas adipocinas encontram-se elevados e o tecido adiposo visceral produz muitas destas em quantidades maiores que o tecido adiposo subcutâneo<sup>39–42</sup>. Adicionalmente, com obesidade há infiltração de macrófagos no tecido adiposo<sup>43</sup>, o que contribui para o perfil pró-inflamatório observado nesses indivíduos<sup>44</sup>. Os níveis plasmáticos da proteína C reativa, um marcador inflamatório preditivo do risco de infarto do miocárdio, estão mais altos em pacientes com obesidade visceral<sup>45</sup>.

Algumas adipocinas afetam a ação da insulina. Dentre essas, estão a leptina, a adiponectina e o TNF- $\alpha$ , com papel fundamental na sensibilidade periférica a esse hormônio<sup>35,36</sup>.

Duas importantes citocinas com efeitos parácrinos no metabolismo do adipócito e na função endócrina são o TNF- $\alpha$  e a IL-6. O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória que age diretamente no adipócito e está associada à resistência à insulina. Sua expressão é maior no tecido adiposo de roedores e humanos obesos<sup>46</sup> e diminui com a perda de peso e de gordura corporal<sup>47</sup>. Seus efeitos incluem a diminuição da sensibilidade à insulina através da redução da secreção de adiponectina e da expressão de transportador de glicose 4 (GLUT4, *glucose transporter 4*)<sup>48</sup> e inibição da

fosforilação do receptor da insulina em tirosina, resultando em uma via de sinalização defeituosa<sup>49</sup>.

Concentrações elevadas de IL-6 são preditoras do desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 e infarto do miocárdio. A IL-6 tem um papel importante no metabolismo dos lipídios e da glicose: inibe a ação da LPL, estimula a lipólise e a oxidação de ácidos graxos e reduz as concentrações de leptina<sup>50</sup>.

A leptina é produto do gene *ob*, expresso nos adipócitos<sup>51,52</sup>. Em humanos, a leptina livre se eleva com o aumento do IMC<sup>53</sup>. Entretanto, os níveis circulantes da leptina em um grupo de indivíduos com o mesmo IMC podem variar em até uma ordem de magnitude<sup>54</sup>, o que demonstra que fatores hormonais e nutricionais também são responsáveis pela sua regulação.

No sistema nervoso central (SNC), a leptina induz redução na atividade orexígena e ativação de neurônios anorexígenos<sup>55,56</sup>. Adicionalmente, reduz a síntese de lipídios e triglicerídios em culturas de adipócitos e aumenta a oxidação de ácidos graxos em células das ilhotas pancreáticas<sup>57</sup>. Ainda, a leptina estimula a atividade das 5'-desiododinasas, aumentando a conversão periférica de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3), que tem efeitos termogênicos e reduz a eficácia metabólica da fosforilação oxidativa, o que contribui para aumento da oxidação dos ácidos graxos e da glicose<sup>58</sup>.

Apesar de indivíduos obesos apresentarem maiores níveis circulantes de leptina, é possível que estes sejam resistentes às ações anorexígenas desse hormônio. O aumento de citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$  e a IL-6 promove aumento da expressão neuronal da proteína supressora da sinalização de citocina 3, que bloqueia a sinalização intracelular da leptina<sup>59</sup>.

A adiponectina é uma proteína sintetizada e secretada pelo tecido adiposo em quantidades aproximadamente 1.000 vezes superiores às outras adipocitocinas<sup>60</sup>. Apesar de a adiponectina ser produzida principalmente pelo tecido adiposo, seus níveis plasmáticos estão inversamente associados ao IMC e positivamente correlacionados ao tamanho do adipócito<sup>61</sup>. A adiponectina tem propriedades antiaterogênicas e anti-inflamatórias: aumenta a sensibilidade à insulina e a oxidação de ácidos graxos, reduz os níveis plasmáticos de triglicerídios e melhora o metabolismo da glicose. Adicionalmente, a atividade da adiponectina está associada à da leptina e da resistina, aos hormônios tireoidianos e glicocorticoides, óxido nítrico e outros<sup>62</sup>.

## ► Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial – uma condição na qual as mitocôndrias não conseguem produzir energia eficientemente a partir da oxidação de substratos energéticos – pode ser um dos fatores do aparecimento e da manutenção do excesso de tecido adiposo.

Com a obesidade, o metabolismo energético pode estar prejudicado devido a diversos fatores, dentre eles a redução da oxidação de gorduras e a maior dependência da glicose como substrato energético; o acúmulo ectópico de gordura no músculo esquelético, no fígado e em outras células e baixas concentrações basais de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). Adicionalmente, as mitocôndrias de pessoas obesas têm diferenças em marcadores enzimáticos do metabolismo energético em comparação com as pessoas eutróficas, o que favorece a progressão da obesidade e dificulta a perda de peso.

Simoneau *et al.*<sup>63</sup> mostraram que indivíduos obesos apresentam alterações em diversas enzimas e proteínas-chave envolvidas na oxidação mitocondrial de ácidos graxos em comparação com os

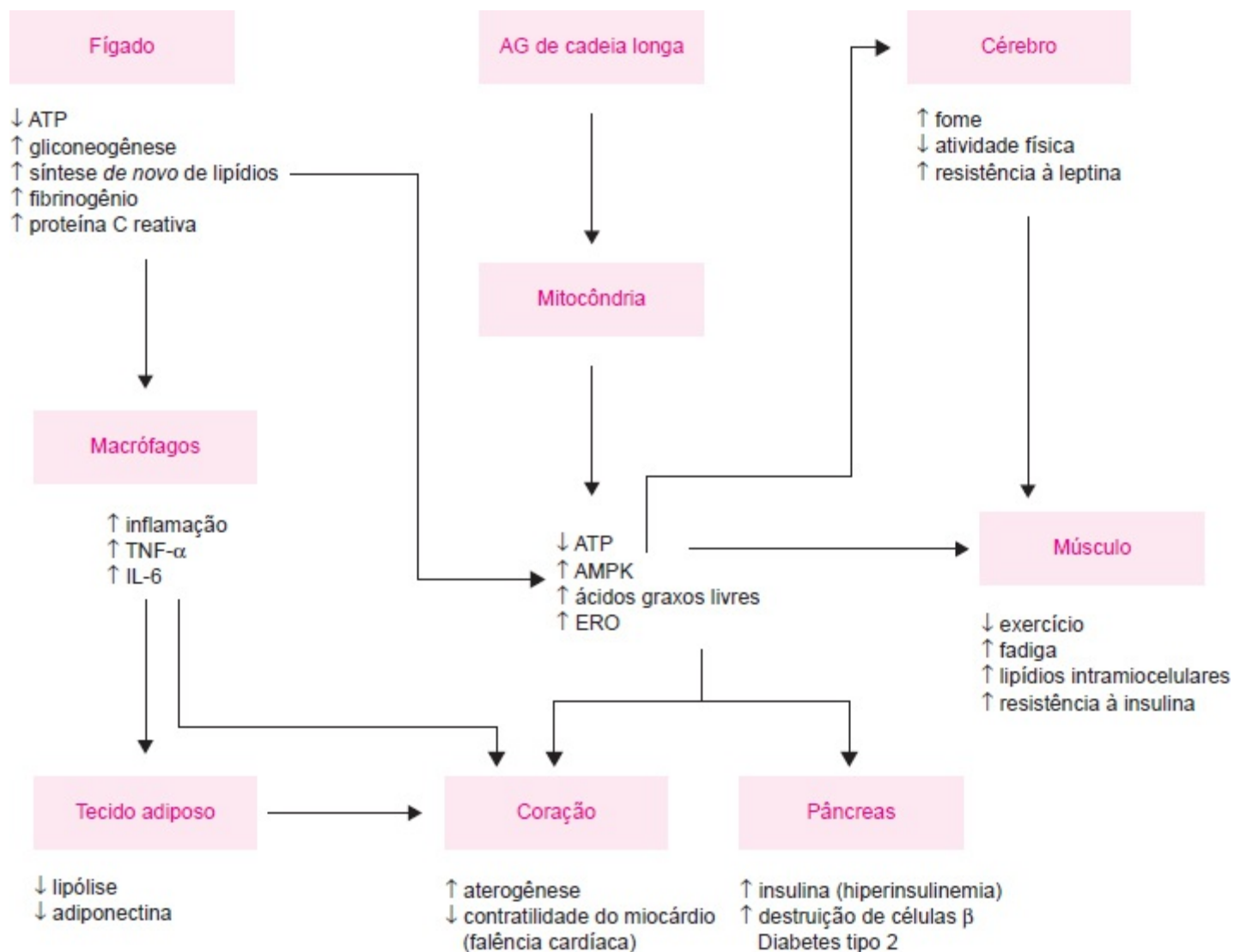


indivíduos eutróficos. Após determinar a atividade de diversas enzimas e proteínas implicadas na via glicolítica e na captura e oxidação de ácidos graxos, esses autores chegaram à conclusão de que a capacidade do músculo esquelético de capturar ácidos graxos não está prejudicada e pode estar até maior. Entretanto, há uma redução na capacidade de oxidação dos ácidos graxos, o que favorece o acúmulo intracelular de lipídios. Redução da atividade da carnitina palmitoiltransferase I (CPT-I) restringe o fluxo de ácidos graxos para oxidação no interior da mitocôndria, promovendo lipogênese e reduzindo a quantidade de energia disponível para a atividade física. Interessantemente, esses mesmos autores mostraram que a perda de peso induzida por dieta não foi capaz de melhorar a capacidade oxidativa mitocondrial, sugerindo que a disfunção mitocondrial não seja consequência da obesidade, mas possa ser um dos fatores contribuintes para seu aparecimento.

A disfunção mitocondrial pode contribuir diretamente para aumento do estresse oxidativo. A menor oxidação de ácidos graxos aumenta a síntese de triglicerídios e a deposição ectópica de gordura, o que pode prejudicar a função celular, gerando estresse oxidativo pelo aumento de formação de ceramidas, produtos da peroxidação lipídica, citocinas e espécies reativas de oxigênio (ERO). Normalmente, menos de 5% do oxigênio capturado pelas mitocôndrias produz espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON). Com a disfunção mitocondrial, o aumento dessas moléculas pode causar lesões às estruturas celulares, danificando membranas celulares, ácidos nucleicos e proteínas, especialmente aquelas envolvidas na fosforilação oxidativa. O acúmulo de ácidos graxos no citosol ativa a  $\beta$ -oxidação nos peroxissomos e a  $\omega$ -oxidação nos microsossomos. Essas reações aumentam a produção de ERO, ceramidas e citocinas pró-inflamatórias, criando um círculo vicioso de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial<sup>64,65</sup>. A Figura 43.5 resume como essa disfunção mitocondrial pode originar alterações metabólicas sistêmicas.

Desse modo, nutrientes capazes de melhorar a função mitocondrial poderiam ter efeitos benéficos em indivíduos com metabolismo alterado dessa organela. Alguns nutrientes têm sido estudados devido aos seus possíveis efeitos protetores contra estresse oxidativo e melhora da função mitocondrial associada ao envelhecimento. Dentre eles, estão o ácido lipoico, a acetil-L-carnitina e a coenzima Q10<sup>66</sup>. Weili *et al.*<sup>67</sup> mostraram que uma combinação de isômero R do ácido lipoico, acetil-L-carnitina, nicotinamida e biotina melhorou a tolerância à glicose, reduziu a secreção basal de insulina e teve efeito protetor na redução da biogênese mitocondrial em modelo de ratos diabéticos Goto-Kakizaki. Entretanto, ainda não se sabe se esses nutrientes produziram resultados semelhantes em indivíduos com sobrepeso/obesidade e disfunção mitocondrial.

## ► Resistência à insulina e hipertensão arterial



**Figura 43.5** Disfunção mitocondrial no músculo esquelético e consequências metabólicas. A defeituosa oxidação mitocondrial de lipídios pode provocar mudanças sistêmicas que relacionam a obesidade ao diabetes tipo 2 e comorbidades cardiovasculares. Menor síntese de trifosfato de adenosina (ATP), sinalizada pela ativação da proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) é um estímulo ao sistema nervoso central para reduzir o gasto energético e aumentar o consumo alimentar. O acúmulo de ácidos graxos (AG) e espécies reativas de oxigênio (ERO) estimula a inflamação crônica, incluindo ativação de macrófagos, produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), fibrinogênio e proteína C reativa, que causam maiores danos mitocondriais. Estes mediadores inflamatórios, aliados a baixos níveis de adiponectina, contribuem para aterogênese e maior risco de doenças, como infarto e falência cardíaca. Níveis elevados de ácidos graxos livres aumentam a resistência à insulina. O aumento dos níveis de glicose pode resultar em glicotoxicidade e disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, levando à intolerância à glicose e ao diabetes melito tipo 2. Ainda, o prejuízo da oxidação lipídica reduz a capacidade de realizar atividade física. Modificada de Rogge<sup>65</sup>.

Estima-se que aproximadamente 50% dos indivíduos hipertensos sejam resistentes à insulina. É possível que a relação entre resistência à insulina e hipertensão esteja nas anormalidades de vasodilatação e fluxo sanguíneo. Em indivíduos saudáveis, uma dose intravenosa de insulina causa vasodilatação. Entretanto, essa resposta não é observada em indivíduos obesos, resistentes à insulina ou com diabetes tipo 2<sup>49</sup>. É possível que esse efeito seja mediado por uma falha da insulina em estimular a secreção de óxido nítrico pelas células endoteliais. O aumento de ácidos graxos plasmáticos pode inibir a vasodilatação em resposta à metilcolina, que atua por meio do

óxido nítrico<sup>68</sup>.

Ainda, a hiperinsulinemia pode resultar em maior reabsorção de sódio e água pelas células tubulares renais<sup>69</sup>, o que pode estar associado à hipertensão mediada pela volemia. Entretanto, deve-se ressaltar que ainda não está bem estabelecido com que frequência a hipertensão por aumento da volemia está presente em indivíduos com diabetes tipo 2.

## ► Resistência à insulina e coagulação

Diversos fatores responsáveis pela coagulação e pela fibrinólise, como fibrinogênio, fator VII e PAI-1, podem aumentar em indivíduos com resistência à insulina<sup>70</sup>. O PAI-1 é o principal regulador do sistema fibrinolítico, uma defesa natural do organismo contra trombose. O PAI-1 é sintetizado principalmente nos hepatócitos e nas células endoteliais e, em menores quantidades, por plaquetas, células musculares lisas e adipócitos<sup>71</sup>. Com a obesidade, os níveis de PAI-1 estão elevados devido às maiores expressão e secreção deste pelo tecido adiposo. Adicionalmente, há forte correlação dos níveis de PAI-1 com parâmetros como insulina em jejum, adiposidade visceral, IMC e triglicerídios<sup>72</sup>. O TNF- $\alpha$  também está envolvido na regulação e na produção de PAI-1 pelo tecido adiposo<sup>73</sup>.

Desse modo, a resistência à insulina não é simplesmente um problema decorrente da captação deficiente de glicose em resposta à insulina, mas sim uma síndrome complexa que abrange dislipidemia, hipertensão, hipercoagulabilidade e aterosclerose, aumentando significativamente o risco de doenças cardiovasculares.

As recomendações de reduzir o consumo calórico e aumentar a atividade física promovem redução de peso, pressão arterial, glicose e hiperinsulinemia. Entretanto, a perda de peso muitas vezes não é mantida a longo prazo e a maior parte das pessoas (66%) que perdem peso o recupera após 1 ano<sup>74</sup>.

O controle do peso corporal tanto a curto quanto a longo prazo é um mecanismo extremamente complexo controlado por uma variedade de mensageiros moleculares que transmitem informações sobre o *status* energético entre fígado, adipócitos, músculo esquelético e hipotálamo<sup>75</sup>. A seguir, serão discutidos alguns fatores relacionados à obesidade e ao exercício físico.

## ► Exercício físico e obesidade

Já é conhecido que a prática regular de exercício confere proteção contra diversas doenças crônicas não transmissíveis como obesidade, hipertensão e diabetes tipo 2<sup>76–79</sup>. A atividade física pode influenciar a expressão gênica e regular os níveis de catecolaminas e neurotransmissores e a utilização de substratos energéticos<sup>80</sup>.

Em relação ao músculo esquelético, o exercício pode aumentar os níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA, *messenger ribonucleic acid*) para inúmeros genes (GLUT4, hexocinase II, glicogenina, glicogênio sintase, intermediários da sinalização intracelular de insulina, LPL, proteínas de choque térmico [HSP, *heat shock proteins*], IL-6 e outros reguladores da angiogênese)<sup>81–86</sup>, o que contribui para as alterações metabólicas e adaptativas benéficas decorrentes do exercício físico.

O exercício físico, dependendo do tipo e da intensidade, também pode contribuir para o controle da inflamação. Durante a contração muscular voluntária são produzidos compostos denominados miocinas, citocinas produzidas e liberadas pelo músculo esquelético, que exercem

efeitos parácrinos ou endócrinos<sup>87</sup> e atuam no controle da inflamação. Uma das miocinas mais estudadas é a IL-6, produzida e liberada a partir da contração muscular.

Com obesidade e em condições inflamatórias, a IL-6 participa da tríade inflamatória: TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Entretanto, a ação da IL-6 é dependente de diversos fatores como origem, quantidade e interação com outras citocinas. Quando é liberada pelo músculo e na ausência de TNF- $\alpha$ , tem ação predominantemente anti-inflamatória<sup>88,89</sup>, e a quantidade de IL-6 liberada é diretamente proporcional à quantidade de músculos solicitados<sup>90</sup>.

O aumento da IL-6 durante e após exercício depende de diversos fatores como intensidade e duração da atividade, número e tipo de fibras musculares recrutadas, nível de aptidão física do indivíduo e sua dieta<sup>88,91,92</sup>. Com a diminuição dos estoques de glicogênio, que é influenciada pela intensidade do exercício, atinge-se um limiar no qual a liberação de IL-6 é maior, além de aumentar catecolaminas que diminuem TNF- $\alpha$  e IL-1, potencializando os efeitos da IL-6<sup>93</sup>.

A IL-6 também tem ação hormônio-símile, comunicando-se com músculo, tecido adiposo e fígado. Em resposta ao exercício, a IL-6 estimula a oxidação de ácidos graxos no tecido adiposo e a glicogenólise no fígado por meio de mecanismos ainda não bem elucidados<sup>94,95</sup>.

A forma mais eficaz, aparentemente, de aumentar a liberação de IL-6 pelo músculo é a redução das reservas de glicogênio. Existem dois meios para obtenção desse resultado: exercício físico de baixa duração e alta intensidade<sup>30</sup> ou baixa intensidade e duração prolongada (p. ex., 5 h de exercício físico a 40% do consumo máximo de oxigênio [VO<sub>2</sub> máx])<sup>96</sup>.

O exercício de alta intensidade e curta duração pode ser mais eficaz em potencializar os efeitos hormonais e anti-inflamatórios do exercício físico<sup>96,97</sup>. Adicionalmente, o exercício de longa duração pode ser contraprodutivo, em razão do aumento do cortisol em níveis superiores aos quais o organismo é capaz de compensar com promotores de crescimento. Consequentemente, o exercício intenso de curta duração, além de mais benéfico, é mais realista, já que o tempo é um fator limitante para boa parte das pessoas<sup>98</sup>.

O exercício moderado aparentemente não exerce efeito agudo em marcadores sistêmicos de inflamação, mas é possível que exerça efeitos crônicos, tendo em vista que a prática regular tem sido relacionada à redução de marcadores inflamatórios. Mais de 30 estudos transversais realizados entre 1998 e 2007 mostraram associação inversa entre a prática regular de atividade física e a síndrome metabólica<sup>99</sup>.

No entanto, a inflamação crônica subclínica característica da obesidade pode ser um fator de resistência aos efeitos anti-inflamatórios e lipolíticos da IL-6 durante o exercício devido à maior produção de TNF- $\alpha$ <sup>91,100</sup>. Logo, a combinação de dieta e exercício moderado crônico é mais eficaz para a resposta anti-inflamatória do exercício e a manutenção da perda de peso em indivíduos obesos do que a prática do exercício isoladamente.

A seguir, serão apresentados alguns fatores relacionados à obesidade e ao papel da dieta na promoção e prevenção desse estado.

## ■ Dieta: papel dos lipídios e composição dos ácidos graxos

Apesar da grande ênfase dada ao consumo calórico, este não é o único fator dietético envolvido na etiologia da obesidade. O equilíbrio dos macronutrientes exerce importante papel no controle do consumo e oxidação destes. O consumo de proteínas e carboidratos é, pelo menos parcialmente, regulado pela capacidade do organismo em ajustar as taxas de oxidação destes

substratos em relação ao consumo alimentar. Opostamente, para os lipídios, o ajuste metabólico não é preciso e o aumento do consumo não estimula proporcionalmente sua oxidação. Somam-se ainda as propriedades organolépticas dos lipídios, tais como textura e palatabilidade, maior densidade energética e maior capacidade de armazenamento pelo organismo.

Entretanto, estudos atuais demonstram que muito mais importante que a quantidade de gordura da dieta é a qualidade dessa gordura, tendo em vista as importantes diferenças no metabolismo de ácidos graxos saturados, mono e poli-insaturados. Os ácidos graxos saturados, por meio de diversos mecanismos, atuam como moléculas pró-inflamatórias. Ácidos graxos saturados têm a capacidade de ativar a via de sinalização do fator nuclear  $\kappa$ -B (NF $\kappa$ -B, *nuclear factor  $\kappa$ -B*), o que aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e, conseqüentemente, a resistência periférica à insulina<sup>101–103</sup>.

Os ácidos graxos poli-insaturados *trans* isômeros também têm o potencial de aumentar diversos marcadores inflamatórios. O consumo de ácidos graxos *trans* está relacionado a maiores concentrações plasmáticas de proteína C reativa, IL-6, E-selectina, molécula solúvel de adesão intercelular 1 (sICAM-1, *soluble intercellular adhesion molecule 1*) e molécula solúvel de adesão celular vascular 1 (sVCAM-1, *soluble vascular cell adhesion molecule 1*) em comparação com aqueles indivíduos com reduzido consumo desses ácidos graxos<sup>104</sup>.

As taxas de oxidação dos ácidos graxos diferem significativamente. De modo resumido, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) são oxidados mais rapidamente que os ácidos graxos saturados (AGS), e o tamanho da cadeia carbônica determina uma correlação negativa com a taxa de oxidação. Os ácidos graxos insaturados de cadeia longa das séries ômega-6 e ômega-3 apresentam maiores taxas de oxidação do que AGS de cadeia longa<sup>105</sup>. Estudos em animais indicam que, após serem absorvidos, os ômega-6 produzem um maior efeito termogênico, maior consumo de oxigênio<sup>106</sup> e maior estimulação do sistema nervoso simpático<sup>107</sup>.

Os ácidos graxos da série ômega-3 têm sido apontados como benéficos na prevenção/tratamento da obesidade. Diversos estudos apontam um possível efeito “antiobesogênico” atribuído a esses ácidos graxos, particularmente ao ácido docosaexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid* – C22:6, ômega-3) e ao ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid* – C20:5, ômega-3). Dentre esses efeitos estão a diminuição da ingestão energética e/ou aumento do gasto energético através da ativação de proteínas desacopladoras (UCP, *uncoupling proteins*) mitocondriais; menor captação de ácidos graxos pelos adipócitos devido à supressão da atividade da lipoproteína lipase; aumento do catabolismo lipídico ( $\beta$ -oxidação); redução da síntese de triglicerídios via inibição de enzimas como a ácido graxo sintase (FAS, *fatty acid sintase*) e modulação da expressão de fatores transcricionais e genes implicados na regulação do metabolismo lipídico, como os receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors*)<sup>108</sup>.

Em relação à perda de peso, nem todos os estudos obtiveram os mesmos resultados. Alguns trabalhos mostram que dietas ricas em óleo de peixe promovem a perda de peso em animais<sup>109</sup> e humanos<sup>110</sup>, enquanto outros não indicam qualquer alteração<sup>111</sup>. Entretanto, é possível que os ácidos graxos ômega-3 alterem a distribuição da gordura corporal. Rokling-Andersen *et al.*<sup>112</sup> verificaram redução do tecido adiposo visceral (sem alteração do peso corporal) em ratos que consumiram uma dieta rica em EPA e DHA quando comparados com ratos que consumiram dieta rica em ácidos graxos saturados.



## ► Composição de ácidos graxos dietéticos e sensibilidade à insulina

Estudos *in vitro* e *in vivo* com animais indicam que dietas ricas em AGS e ácidos graxos *trans* aumentam significativamente a RI, ao passo que os ácidos graxos ômega-3 promovem melhoras da sensibilidade à insulina (SI)<sup>113</sup>.

Conforme estudos em animais e humanos<sup>114</sup>, membranas com maior conteúdo de AGS estão associadas a quadros de RI, enquanto membranas contendo maior conteúdo de AG insaturados são um fator de proteção. Em indivíduos saudáveis, a insulinemia mostrou-se maior em indivíduos submetidos a dietas ricas em AGS comparados com aqueles sub-metidos à dieta rica em AGPI<sup>115</sup>.

Dietas hiperlipídicas diminuem a expressão gênica de transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT4) nos tecidos adiposo e muscular<sup>116</sup>. Essa diminuição é atenuada por dietas ricas em ômega-3<sup>117</sup>. Os ácidos graxos EPA e DHA reduzem a resistência à insulina por aumento da fluidez da membrana e do número de receptores de insulina e melhora da sinalização da insulina<sup>118</sup>. Indivíduos submetidos a dietas ricas em AGPI apresentam menores prevalências de distúrbios relacionados à glicose e ao diabetes melito tipo 2<sup>119,120</sup>.

## ■ Papel anti-inflamatório do ácido graxo ômega-3

O consumo de EPA e DHA oferece efeitos anti-inflamatórios por meio de dois mecanismos principais. Primeiro, o aumento da incorporação desses ácidos graxos nas membranas das células leva à redução proporcional do conteúdo do principal precursor das prostaglandinas pró-inflamatórias, o ácido araquidônico<sup>48</sup>. Adicionalmente, EPA e DHA são precursores de prostaglandinas e leucotrienos das séries 1 e 3, que são menos inflamatórios que aqueles das séries 2 e 4<sup>121</sup>.

O EPA pode inibir o metabolismo do ácido araquidônico, causando diminuição de 40 a 75% da capacidade das células imunes em produzir eicosanoides inflamatórios<sup>122,123</sup>. Além de inibir o metabolismo do ácido araquidônico, o EPA também é substrato para as enzimas ciclo-oxigenase (COX) e 5-lipo-oxigenase (5-LOX), acarretando produção das prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5<sup>121</sup>.

Kelley *et al.*<sup>124</sup> demonstraram que 6 g/dia de DHA resultaram em redução de 60% da produção de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e de 75% da produção de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>). Kremer e Robinson<sup>125</sup> demonstraram que a suplementação de 18 g/dia de óleo de peixe durante 6 semanas reduziu em 30% a produção de IL-1 e TNF- $\alpha$  pelos monócitos. Meydani *et al.*<sup>126,127</sup> verificaram que a adição de 0,54% de ômega-3 ao total de energia da dieta reduziu em 40% a produção de IL-1 e em 7% a produção de TNF- $\alpha$ .

Tendo em vista que a inflamação é um dos mecanismos responsáveis pela resistência à insulina, a suplementação com ômega-3 pode ter efeitos benéficos na melhora da sensibilidade à insulina (achados em estudos destacam a diminuição na síntese de substâncias pró-inflamatórias com a ingestão de ômega-3 e melhora na sensibilidade à insulina em até 38%)<sup>128</sup>.

Mori *et al.*<sup>129</sup> observaram que uma dieta equilibrada com uma porção peixe por dia aumentou os efeitos da perda de peso, e obtiveram resultados sobre os valores de lipídios e glicose séricos aliados à melhora da sensibilidade à insulina em 69 pacientes hipertensos e classificados em sobrepeso.

## ■ Triglicerídios de cadeia média



Os triglicerídios de cadeia média (TCM) têm propriedades físico-químicas e metabólicas diferentes dos triglicerídios de cadeia longa (TCL), sendo preferencialmente oxidados e pouco estocados nos tecidos<sup>130</sup>. Por este motivo, diversos estudos nas últimas décadas propõem um papel importante destes na perda de peso e gordura corporal.

Alguns estudos de curta duração<sup>131–133</sup> mostraram efeitos termogênicos dos TCM no gasto energético e na promoção de saciedade<sup>133–135</sup>. Dentre os possíveis mecanismos estão as maiores taxas de oxidação, a rápida entrega ao fígado e o valor calórico levemente reduzido em relação aos ácidos graxos de cadeia longa (AGCL). Entretanto, também há trabalhos nos quais o consumo dos TCM teve efeitos deletérios em colesterol total, colesterol de LDL, triglicerídios e glicose<sup>136</sup>, além de estimular a secreção de insulina e o aumento da síntese *de novo* de ácidos graxos<sup>137–140</sup>.

Portanto, por um lado, diversos estudos<sup>131–133</sup> apontam um potencial benéfico dos ácidos graxos de cadeia média (AGCM) provenientes da gordura de coco à perda de peso. Por outro, há diversos efeitos potencialmente prejudiciais. Soma-se a isso o fato de que para obtenção dos efeitos benéficos é necessária uma alta ingestão desses ácidos graxos, o que é difícil de incorporar em dietas bem equilibradas por longos períodos de tempo<sup>141</sup>.

## ■ Frutose, obesidade e resistência à insulina

O aumento do consumo de adoçantes ricos em frutose (p. ex., o xarope de milho rico em frutose [HFCS, *high fructose corn syrup*], produzido pela isomerização enzimática da dextrose em frutose) tem aumentado em paralelo com o aumento das taxas de obesidade, o que sugere que o excesso de frutose pode ser um dos fatores contribuintes para essa epidemia<sup>142,143</sup>. O consumo de frutose aumentou principalmente devido ao aumento do consumo de refrigerantes, cereais matinais adoçados, condimentos e sobremesas adoçadas com HFCS<sup>143</sup>.

Estudos com animais e humanos demonstraram que dietas ricas em frutose promovem resistência à insulina<sup>143</sup>, intolerância à glicose<sup>144</sup>, aumento da gliconeogênese hepática<sup>145</sup>, dislipidemias, aumento de tecido adiposo e aumento do consumo calórico<sup>146</sup>. Mais recentemente, relatou-se uma possível associação entre demência e alto consumo de frutose<sup>147</sup>. Kawasaki *et al.*<sup>148</sup> observaram tendência a maior prevalência de retinopatia diabética proliferativa e nefropatia em indivíduos com maiores concentrações plasmáticas de frutose, apesar da diferença não ter sido estatisticamente significativa.

## ■ Mecanismo adipogênico

Já se observou que a frutose é mais adipogênica que a glicose. Apesar de glicose e frutose entrarem na via glicolítica, as etapas iniciais do metabolismo da frutose hepática diferem daquelas da glicose. A frutose é fosforilada em frutose-1-P e posteriormente hidrolisada pela aldolase em gliceraldeído e di-hidroxicetona fosfato, escapando, portanto, da etapa passo-limitante da via glicolítica, que é a reação catalisada pela fosfofrutocinase. Desse modo, a frutose serve como uma fonte não regulada de glicerol-3-fosfato e acetil-coenzima A (acetil-CoA), os precursores da lipogênese<sup>145</sup> (Figura 43.6).

Estudos com animais<sup>149,150</sup> e humanos<sup>147,148</sup> demonstraram que o consumo de frutose promove ganho de peso, aumento da adiposidade e maior consumo calórico. O consumo calórico proveniente de frutose não é compensado por menor consumo de outros alimentos. Uma possível explicação é que a ingestão da frutose não aumenta a secreção de leptina e insulina, dois

hormônios com papel essencial na regulação do consumo calórico e do gasto energético. Teff *et al.*<sup>151</sup> mostraram que o consumo de bebidas ricas em frutose resultou em maiores níveis circulantes de grelina, um peptídeo com ação orexígena.

## ■ Frutose e resistência à insulina

O consumo excessivo de frutose também pode ser um fator desencadeante de dislipidemias. Há muito tempo se conhecem os efeitos da frutose no metabolismo lipídico: em 1970, Herman *et al.*<sup>152</sup> demonstraram maior capacidade hepática de síntese de lipídios da frutose quando comparada com a glicose. Esses resultados foram corroborados por Parks *et al.*<sup>153</sup>, que verificaram aumento da lipogênese estimulado por frutose. Em condições eucalóricas, há pouca conversão de glicose em lipídios<sup>154</sup>. Opostamente, há aumento de 3 a 15 vezes na taxa de lipogênese da frutose, tanto em indivíduos eutróficos quanto em obesos<sup>155,156</sup>.

Dietas ricas em frutose promovem resistência à insulina em diversas espécies de animais<sup>157-159</sup> e também em humanos<sup>159-161</sup>. Apesar da frutose não promover secreção de insulina a curto prazo, provoca resistência à insulina e obesidade a longo prazo, possivelmente devido ao aumento da concentração de ácidos graxos livres circulantes que, além de diminuir a sensibilidade à insulina e promoverem aumento da concentração de lipídios intramiocelulares, têm efeitos deletérios na função das células  $\beta$ <sup>162</sup>.

O aumento de ácidos graxos não esterificados no fígado induz a síntese de VLDL, resultando em hipertrigliceridemia. Adicionalmente, a hipertrigliceridemia pós-prandial após consumo de frutose é exacerbada em indivíduos com resistência à insulina<sup>163</sup>.

Ainda, outro mecanismo pelo qual a frutose pode promover resistência à insulina envolve as menores concentrações de adiponectina, cujas concentrações reduzidas estão associadas à resistência à insulina independentemente da adiposidade corporal<sup>164,165</sup>.



“metainflamação” ou inflamação induzida pela obesidade está diretamente relacionada a doenças metabólicas como aterosclerose, resistência à insulina, diabetes tipo 2, doenças imunológicas, esteatose hepática e diversos tipos de câncer<sup>98,167,170–172</sup>. Tal inflamação ainda favorece o aumento de adipocinas, as quais aumentam o estresse oxidativo. Assim, alimentos e fitoterápicos com atividade anti-inflamatória e antioxidantes tornam-se indispensáveis para o controle do estado inflamatório crônico e da produção de radicais livres, contribuindo para a redução do desenvolvimento das doenças metabólicas associadas à obesidade<sup>98,172</sup>.

Os nutrientes hepatoprotetores também ganham importância na modulação dos distúrbios da obesidade, já que muitas das toxinas que aspiramos do ar, ingerimos através da alimentação e absorvemos através da pele são obesogênicas, exercendo importante papel como inicializadores ou potencializadores da obesidade por alterarem mecanismos importantes que envolvem adipogênese, o metabolismo lipídico e o equilíbrio energético<sup>173,174</sup>.

### **Alho (*Allium sativum*)**

Estudos recentes atribuem principalmente aos compostos sulfurados do alho – alicina, alicina e dissulfeto dialil – propriedades hepatoprotetoras<sup>175–177</sup>, antioxidantes<sup>177,178</sup> e anti-inflamatórias<sup>179,180</sup>.

Iciek *et al.*<sup>175</sup>, em uma revisão, verificaram uma série de benefícios atribuídos aos compostos sulfurados presentes no alho, incluindo indução das reações da fase II da detoxificação hepática. Kim e Kim<sup>176</sup> observaram, em um estudo, que os compostos sulfurados do alho atuam como potentes antioxidantes, reduzindo o estresse oxidativo, e como hepatoprotetores, amenizando a esteatose hepática induzida em ratos. Vazquez-Prieto *et al.*<sup>178</sup> também observaram importante efeito antioxidante do alho em ratos, por meio da redução dos níveis de peroxidação lipídica e da atividade do fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oxidase. Em outro estudo com ratos, Iciek *et al.*<sup>177</sup> verificaram que o dissulfeto dialil também tem propriedade hepatoprotetora, reduzindo o estresse oxidativo hepático.

Englobando as atividades anti-inflamatórias do alho, Ban *et al.*<sup>179</sup> atribuíram à tiacremonona, um tipo de composto sulfurado, a inibição do NFκ-B, molécula envolvida nos processos inflamatórios. Já Xie e Du<sup>180</sup> verificaram que o extrato de alho tem efeito inibitório na biossíntese de metabólitos pró-inflamatórios do ácido araquidônico.

### **Romã (*Punica granatum L.*)**

Cayir *et al.*<sup>181</sup> e Celik *et al.*<sup>182</sup> concluíram que o extrato de romã tem atividade tanto hepatoprotetora quanto antioxidante *in vivo*, pela diminuição do nível de peroxidação lipídica, aumento dos níveis e da atividade da glutatona S-transferase e aumento da atividade da glutatona peroxidase e da superóxido dismutase. Efeitos antioxidantes atribuídos principalmente à polpa da fruta foram também encontrados por Lansky e Newman<sup>183</sup> e Jurenka<sup>184</sup>.

### **Cúrcuma (*Curcuma longa*)**

Tanto Morsy *et al.*<sup>185</sup> quanto Singh e Sharma<sup>186</sup> observaram em seus estudos uma importante atividade hepatoprotetora da curcumina, composto bioativo da cúrcuma. Após a exposição a toxinas, como tetracloreto de carbono e lindano, tais autores notaram que a administração de cúrcuma aumentou os níveis de glutatona, glutatona S-transferase e glutatona peroxidase e inibiu os níveis de TNF-α. Tirkey *et al.*<sup>187</sup>, ao administrarem ciclosporina (imunodepressor) em ratos,

observaram o aumento de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, *thiobarbituric acid reactive substances*) e a redução de glutatona reduzida, superóxido dismutase e catalase. Com a administração da curcumina, verificou-se a redução de TBARS e o aumento das enzimas antioxidantes, atribuindo-se a ela uma importante atividade antioxidante. Shehzad *et al.*<sup>188</sup> e Alappat e Awad<sup>189</sup> ainda verificaram o efeito anti-inflamatório da curcumina, uma vez que esta interage com proteínas inflamatórias específicas em adipócitos, células pancreáticas e macrófagos, reduzindo os níveis de NFκ-B e transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3, *signal transducer and activator of transcription 3*) e ativando PPAR-γ. Em estudo de Gonzales e Orlando<sup>190</sup>, a administração de curcumina reduziu os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1-β e IL-6, a expressão gênica de COX-2 e a secreção de PGE<sub>2</sub>.

### **Chá-verde (*Camellia sinensis*)**

Diversos autores verificaram uma importante atividade antioxidante das catequinas presentes no chá-verde, mais especificamente a epigallocatequina galato, já que, quando foi administrada em ratos, houve redução dos níveis de NFκ-B, IL-6, IL-8 e IL-1-β e aumento da atividade de glutatona peroxidase, superóxido dismutase e catalase<sup>191–193</sup>. Em concordância com tais autores, Li *et al.*<sup>194</sup> encontraram aumento da capacidade antioxidante, principalmente dos hepatócitos com administração da L-teanina (aminoácido não proteico do chá-verde) tanto *in vivo* quanto *in vitro*; houve aumento da atividade de glutatona peroxidase, superóxido dismutase e redução de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), enzimas hepáticas, verificando-se, desta forma, uma atividade hepatoprotetora do chá-verde. Reforçando os resultados de Li *et al.*<sup>194</sup>, Moraes *et al.*<sup>195</sup> observaram que o chá-verde diminuiu a oxidação do ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) e a atividade da COX-2 em ratos com danos hepáticos induzidos por uma dieta rica em colesterol, atribuindo a ele uma importante propriedade hepatoprotetora.

### **Cardo-mariano (*Silybum marianum* L.)**

Em uma revisão da literatura, Loguercio e Festi<sup>196</sup> observaram que a silibina, composto bioativo do cardo-mariano, inibe a formação do ânion superóxido, óxido nítrico e malondialdeído (MDA) e favorece o aumento de glutatona peroxidase, catalase, superóxido dismutase e glutatona redutase, principalmente no fígado, reduzindo o dano hepático. Além da atividade hepatoprotetora e antioxidante, tais autores também verificaram que tanto a silibina quanto a silimarina inibem a ativação e translocação do NFκ-B para o núcleo, reduzindo a cascata inflamatória. Ferreira<sup>197</sup> também citou, em seu estudo de revisão, importante atividade hepatoprotetora da silimarina, pela redução principalmente de AST em indivíduos com alto grau de hepatotoxicidade e menor mortalidade de causa hepática em indivíduos com hepatites B e C. Wu *et al.*<sup>198</sup> por meio do efeito antioxidante e hepatoprotetor da silimarina houve redução das espécies reativas de oxigênio e melhor recuperação da estrutura dos hepatócitos em ratos com carcinoma hepatocelular.

### **Alcachofra (*Cynara scolymus*)**

A atividade hepatoprotetora atribuída principalmene à cinarina, composto bioativo da alcachofra, tem sido encontrada por diversos autores<sup>199–201</sup>.

Küçükgergin *et al.*<sup>199</sup> comprovaram que o tratamento com extrato de folhas de alcachofra em ratos alimentados com dieta rica em gordura e colesterol provocou redução significativa da disfunção hepática e dos níveis de MDA cardíaco, além de ter aumentado os níveis de vitamina E



no fígado e a atividade da glutathione peroxidase. Em dois outros estudos, foi induzido em ratos estresse oxidativo por tetracloreto de carbono (CCl<sub>4</sub>)<sup>200</sup> e *tert-butil* hidroperóxido (t-BHP)<sup>201</sup> e os autores observaram que o grupo a que foi administrado extrato de folhas de alcachofra teve reduções significantes nas atividades das transaminases plasmáticas, diminuição dos níveis de MDA e aumento na atividade de glutathione peroxidase e redutase. Já Miccadei *et al.*<sup>202</sup> verificaram efeitos hepatoprotetores com a administração da parte comestível da alcachofra (rica em extratos polifenólicos) em células hepáticas tanto de ratos quanto humanas. Tais extratos promoveram aumento da glutathione peroxidase, preveniram aumento do MDA e da capacidade de indução da apoptose de células cancerígenas.

### **Boldo (*Peumus boldus*)**

A capacidade hepatoprotetora, antioxidante e anti-inflamatória se deve principalmente à presença de alcaloides, com destaque para a boldina<sup>203–205</sup>. Kringstein e Cederbaum<sup>204</sup> e Lanhers *et al.*<sup>205</sup> verificaram que a administração do extrato de boldo reduz a peroxidação lipídica e inibe a peroxidação dos microsomas do fígado humano, promovendo um efeito hepatoprotetor tanto em modelos de ratos quanto em células hepáticas humanas. Lanhers *et al.*<sup>205</sup> ainda verificaram que o boldo era capaz de reduzir o processo inflamatório agudo, atuando também como anti-inflamatório.

### **Ômega-3**

Diversos estudos com os ácidos poli-insaturados ômega-3, principalmente EPA e DHA provindos do óleo de peixe, atribuem a estes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes<sup>206–213</sup>. Moreno-Aliaga *et al.*<sup>206</sup> observaram que os ácidos graxos ômega-3 atuam na regulação da expressão e da secreção de adipocinas em obesos, reduzindo a incidência das doenças associadas à obesidade. Já Bouwens *et al.*<sup>207</sup> verificaram que a ingestão de EPA e DHA provoca diminuição dos genes envolvidos nas vias inflamatórias e aquelas relacionadas à aterogênese, como a via do NF-κ-B, síntese de eicosanoides, atividade do receptor *scavenger* e adipogênese. Somado a isso, Al-Gayyar *et al.*<sup>211</sup> ainda observaram que a administração de óleo de peixes em indivíduos com comprometimento hepático reduziu os níveis séricos de triglicerídios, colesterol de LDL, peróxido de hidrogênio, MDA, TNF-α e níveis de IL-6, reduzindo a inflamação e o estresse oxidativo nesses pacientes.

### **Pimenta vermelha (*Piper nigrum*)**

Em estudos recentes, autores atribuem à capsaicina, composto bioativo da pimenta vermelha, importantes propriedades anti-inflamatórias<sup>214–216</sup>. Choi *et al.*<sup>214</sup> verificaram que tal substância reduz a expressão gênica da proteína-1 inflamatória de macrófagos (MIP-1, *macrophage inflammatory protein-1*) e IL-8 em células humanas com leucemia. Para Kim *et al.*<sup>215</sup> também a capsaicina inibiu a atividade da COX-2 e a expressão da proteína iNOS, inativando a cascata do NF-κ-B, reduzindo a inflamação *in vitro*. Kang *et al.*<sup>216</sup> administraram capsaicina em ratos obesos e diabéticos e ela diminuiu a glicemia e os níveis de triglicerídios em jejum tanto no plasma como no fígado, além de promover a diminuição da expressão gênica de adipocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-α, e infiltração de macrófagos. Além de uma importante redução do perfil glicêmico e da resistência à insulina, Kang *et al.*<sup>217</sup> verificaram também redução na esteatose hepática em ratos obesos, devido ao poder antioxidante da capsaicina no nível hepático.



## **Gengibre (*Zingiber officinale*)**

Diversos autores encontraram atividades tanto anti-inflamatória quanto antioxidante do gengibre, as quais são atribuídas aos gingeróis e aos shogaóis nele presentes<sup>218–222</sup>. Para Dugasani *et al.*<sup>218</sup>, principalmente o 6-shogaol tem capacidade de reduzir os radicais livres, em especial o radical supeóxido e a hidroxila, e possui capacidade antioxidante, inibindo a produção de mediadores inflamatórios, como a PGE<sub>2</sub> e o óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) em células *in vitro*. Já Lee *et al.*<sup>220</sup> verificaram que o 6-gingerol protege as células neurais de danos no DNA e apoptose por intermédio do aumento da defesa antioxidante, reduzindo o acúmulo de espécies reativas de oxigênio e aumentando a atividade da glutathione peroxidase, promovendo uma atividade neuroprotetora também em células *in vitro*. Li *et al.*<sup>221</sup> e Shim *et al.*<sup>222</sup>, ao administrar o extrato de gengibre em ratos, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, notaram diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, redução de NO, iNOS e COX-2 e supressão da atividade da NF- $\kappa$ -B, reduzindo a inflamação tanto em nível hepático<sup>221</sup> quanto neural<sup>222</sup>.

## **Cacau**

Diversos benefícios à saúde têm sido atribuídos ao cacau, principalmente pelo alto teor de polifenóis em sua composição. Alguns autores já comprovaram que a concentração de polifenóis do cacau é maior em comparação com diversos alimentos, como vinho tinto, chá-verde e maçã<sup>223–225</sup>. Uma recente revisão realizada por Gomez-Juaristi *et al.*<sup>223</sup> atribui aos polifenóis do cacau o aumento da capacidade antioxidante plasmática, a diminuição da função plaquetária e da inflamação e a redução da pressão arterial diastólica e sistólica, além de diminuir os riscos de doenças cardiovasculares. Em concordância com esse estudo, outros autores<sup>224–226</sup> verificaram que os polifenóis do cacau modulam a atividade do NF- $\kappa$ -B, da óxido nítrico sintase (NOS, *nitric oxide sintase*) e da enzima conversora da angiotensina, podendo, desta forma, explicar a redução dos riscos de doenças cardiovasculares pela administração do cacau. Katz *et al.*<sup>224</sup> ainda verificaram que tais polifenóis podem estar relacionados à diminuição da resistência à insulina e com o aumento da resposta imunológica, pelo seu poder antioxidante.

Ao administrarem cacau em um grupo de indivíduos submetidos a exercício extenuante, Allgrove *et al.*<sup>227</sup> verificaram que tal grupo reduziu os marcadores de estresse oxidativo após o exercício, aumentou a mobilização de ácidos graxos livres durante o exercício e diminuiu a oxidação de LDL antes e após o exercício, porém sem efeitos na *performance*.

## **Canela**

Estudos recentes mostraram que a canela tem efeitos antioxidantes, imunomodulatórios, anti-inflamatórios, anticancerígenos, anticolesterolêmicos e antidiabéticos, *in vitro*, *in vivo* e em modelos animais<sup>228–231</sup>. Qin *et al.*<sup>230</sup> analisaram o impacto da canela na prevenção do diabetes tipo 2 e observaram que a administração desta aumenta a sensibilidade à insulina e o transporte da glicose, reduz a glicemia e inibe a adipocina RBP4, que contribui para a resistência à insulina tanto no plasma quanto no tecido adiposo. Em concordância com o estudo de Cao *et al.*<sup>231</sup>, Qin *et al.*<sup>230</sup> também verificaram que o extrato da canela diminui a expressão do mRNA das citocinas inflamatórias IL-6, IL-1- $\beta$  e TNF- $\alpha$ , promovendo um efeito anti-inflamatório que se reflete na redução da dislipidemia desencadeada por processo inflamatório e aumento à resistência à insulina. Para Lu *et al.*<sup>232</sup> a canela inibiu o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Segundo Qin *et al.*<sup>230</sup>, tal fator é o mediador-chave da

angiogênese na obesidade e na resistência à insulina. Assim, a canela pode ser auxiliar tanto a prevenção quanto o tratamento de câncer.

## Óleo de coco

Tem-se verificado que o óleo de coco, principalmente o extra virgem, favorece o emagrecimento pela presença dos triglicerídios de cadeia média (TCM)<sup>233–236</sup>, tem atividade antioxidante e anti-inflamatória e atua também na melhora do perfil lipídico<sup>237–240</sup>.

Objetivando analisar o impacto do óleo de coco no perfil lipídico, Feranil *et al.*<sup>237</sup> o administraram em mulheres pré-menopausa e observaram que tal suplementação está diretamente relacionada ao aumento de HDL, porém, sem redução significativa nos níveis de LDL e triglicerídios. Já para Nevin e Rajamohan<sup>238</sup>, os ratos que foram suplementados com óleo de coco obtiveram maiores níveis de vitaminas antioxidantes, maior resistência à oxidação de LDL e menores níveis de colesterol e triglicerídios.

Ao administrar óleo de coco virgem em experimentos tanto *in vivo* quanto *in vitro*, Nevin e Rajamohan<sup>239</sup> encontraram redução da peroxidação lipídica e aumento dos níveis de enzimas antioxidantes. Em concordância com tal estudo, Intahphuak *et al.*<sup>240</sup> ainda notaram importante efeito anti-inflamatório do óleo de coco virgem em ratos, com redução do inchaço e da inflamação sistêmica, redução da formação de granuloma e da atividade da fosfatase alcalina sérica, inibindo assim a inflamação crônica.

Alguns estudos ainda demonstraram uma direta associação entre os TCM presentes no óleo de coco e a redução da adiposidade visceral e a perda de peso<sup>233–236</sup>. Segundo Zakaria *et al.*<sup>241</sup>, cerca de 50% do óleo de coco são compostos de ácido láurico, um triglicerídio de cadeia média. Autores verificaram, tanto em estudos de revisão quanto em estudos randomizados, que a administração de TCM isolados favorece a perda de peso e a redução de gordura corporal em seres humanos. Para analisar o impacto dos TCM do óleo de coco sobre o peso, Assunção *et al.*<sup>233</sup> suplementaram tal alimento por 4 semanas em um grupo de mulheres com circunferência da cintura maior que 88 cm e verificaram que, em relação ao grupo-placebo, o grupo suplementado reduziu significativamente tanto a circunferência da cintura quanto a ingestão e o consumo de carboidratos. Liao *et al.*<sup>234</sup>, em estudo semelhante, encontraram diminuição da circunferência da cintura somente nos homens do grupo suplementado com óleo de coco virgem. Apesar disso, sua ação sobre o emagrecimento ainda é questionada, devido à falta de estudos bem conduzidos em humanos.

## Compostos bioativos antioxidantes

A Tabela 43.1 apresenta os principais compostos bioativos antioxidantes.

## ► Nutrientes e o intestino

Estudos recentes mostram que a microbiota de um indivíduo obeso se diferencia da microbiota de um eutrófico, principalmente quanto à proporção das comunidades microbianas, e isto não se relaciona à participação destas bactérias na ingestão alimentar, mas sim ao seu papel em maior extração energética a partir do consumo alimentar<sup>264–267</sup>. Em seres humanos, a composição principalmente dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* encontra-se alterada em obesos, com menor número de *Bacteroidetes* e maior de *Firmicutes*<sup>264,265,268–270</sup>. Estudos observaram que este último filo tem maior capacidade de extração glicídica, favorecendo maior obtenção de energia dos alimentos e maior absorção dos nutrientes<sup>98,271,272</sup>. São vários os fatores relacionados a essa

mudança na microbiota, como uso de antibióticos<sup>273</sup>, tipo de parto, aleitamento materno<sup>98</sup> e, principalmente, o tipo de dieta adotada pelo indivíduo; dietas ricas em gorduras e carboidratos, típica composição da dieta ocidental, foram associadas ao aumento do peso corporal pela alta abundância de *Firmicutes* e baixa de *Bacteroidetes*<sup>98</sup>.

Outro mecanismo que relaciona a microbiota à obesidade está ligado à supressão, em indivíduos obesos, da expressão intestinal do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF, *fasting-induced adipose factor*), o qual é um inibidor circulatório da LPL. Com a microbiota alterada, há diminuição do FIAF, o que estimula a captação celular de ácidos graxos e o acúmulo de triglicerídios pelo aumento da atividade adipocitária da LPL, e redução nos níveis de proteína cinase no músculo esquelético e no fígado, envolvida na  $\beta$ -oxidação<sup>265–272</sup>.

TABELA 43.1		Compostos bioativos antioxidantes.
Compostos bioativos	Propriedades antioxidantes	
Coenzima Q10	Redução dos níveis de MDA e aumento da atividade da superóxido dismutase e da catalase em humanos <sup>242</sup> e redução do estresse oxidativo hepático em ratos <sup>243</sup>	
Quercetina	Redução das espécies reativas de oxigênio e da produção de NO induzido por lipopolissacarídeos <i>in vitro</i> <sup>244</sup>	
Hesperedina	Redução da oxidação de LDL, da peroxidação lipídica e do aumento da permeabilidade do endotélio <sup>245</sup>	
Rutina	Controle de lesões oxidativas e prevenção de disfunções que envolvam radicais livres em processos patológicos <sup>246</sup>	
Resveratrol	Aumento da capacidade antioxidante plasmática e redução da peroxidação lipídica <i>in vivo</i> <sup>247</sup> . Além disso, tem atividade cardioprotetora, anti-inflamatória, anticancerígena e antiagregante plaquetária <sup>248–250</sup>	
Ácido lipoico	Aumento dos níveis de glutatona S-transferase e iNOS <sup>251</sup> , quelação de metais <sup>252</sup> , redução dos níveis de inflamação <sup>251–253</sup> , redução dos níveis de proteína C reativa <sup>254</sup> e favorece a regeneração de outros antioxidantes, como vitaminas C e E e glutatona <sup>255</sup> . Atua ainda no controle da glicemia, na diminuição das neuropatias e na proteção contra doenças neurodegenerativas <sup>252</sup>	
n-acetil-cisteína	Redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ e IL-1- $\beta$ tanto em humanos <sup>256</sup> quanto <i>in vitro</i> <sup>257</sup>	
Licopeno	Redução de lesão em células neurais, pancreáticas e hepáticas em ratos por aumento da atividade de superóxido dismutase e cNOS e dos níveis de NO e redução da atividade de MDA e iNOS <sup>258–261</sup>	

cNOS = óxido nítrico sintase constitutiva; IL = interleucina; iNOS = óxido nítrico sintase indutível; LDL = lipoproteína de baixa densidade; MDA = malondialdeído; NF-κ-B = fator nuclear κ-B; NO = óxido nítrico; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa.

Estudos ainda mostraram que uma dieta rica em lipídios reduz as bactérias Gram-negativas (como as *Bacteroides*), favorecendo aumento da razão de bactérias Gram-negativas: Gram-positivas<sup>98</sup>. O acúmulo de lipopolissacarídeos (LPS), obtidos da quebra das bactérias Gram-negativas, age como desencadeador do processo inflamatório<sup>271</sup>, que engloba hiperglicemia, resistência à insulina, esteatose e obesidade<sup>274</sup>.

A fim de evitar ou minimizar tais efeitos, prebióticos e probióticos têm sido amplamente empregados, para modular a microbiota intestinal<sup>98</sup>. Em alguns estudos, certos tipos de prebióticos, como a inulina<sup>265,269</sup> e a oligofrutose<sup>265</sup>, têm se mostrado eficazes para reduzir o peso corporal, o estado inflamatório e a esteatose hepática, aumentar a tolerância à glicose e regularizar a secreção de insulina em humanos.

Rica em inulina, oligofrutose<sup>275</sup> e fruto-oligossacarídeo (FOS)<sup>276</sup>, a batata *yacon* é uma alternativa para introduzir, na forma de alimento, tais prebióticos. Para observar os benefícios desse alimento em ratos diabéticos, Habib *et al.*<sup>277</sup> suplementaram um grupo com farinha de batata *yacon* e verificaram que os ratos suplementados apresentaram diminuição significativa dos níveis de triglicerídios plasmáticos em jejum e de VLDL, do pico pós-prandial de triglicerídios e aumento de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), refletindo um importante efeito hipolipidêmico atribuído principalmente ao FOS.

A biomassa de banana verde é outro alimento com papel importante não só para regulação da microbiota intestinal<sup>278,279</sup>, mas também para aumento da sensibilidade à insulina<sup>280,281</sup> e para redução do peso (observado apenas em modelo animal)<sup>282</sup>. Tais benefícios ocorrem principalmente pela presença do amido resistente (cerca de 49 g para cada 100 g de banana verde)<sup>283</sup>, que corresponde a uma fração do amido não digerido e absorvido pelo intestino sadio, desempenhando assim comportamento similar ao das fibras alimentares<sup>284</sup>. A banana verde ainda contém o flavonoide leucocianidina, que, segundo o estudo de Lewis *et al.*<sup>285</sup>, mostrou ter efeito antiulcerogênico, protegendo as células parietais dos danos provocados por medicamentos como a aspirina.

Algumas cepas de probióticos também mostram papel antiobesogênico, atuando na redução da inflamação<sup>266</sup> e na modulação e modificação do metabolismo de ácidos graxos<sup>265,266,269</sup>.

## ► Considerações finais

Desse modo, pode-se concluir que a obesidade decorre de uma interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Até o momento não existe uma intervenção única capaz de promover e manter a perda de peso de modo seguro e eficaz. Portanto, são necessárias mudanças no estilo de vida, o que inclui alimentação equilibrada, atividade física e ações complementares como, por exemplo, o manejo do estresse e da ansiedade.

## ► Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva WHO/NUT/NCD/98.1; 1998.
2. Prentice AM. Obesity and its potential mechanistic basis: Type 2 diabetes. *Brit Med Bul.* 2001;60:51-67.
3. Feinleib M. Epidemiology of obesity in relation to health hazards. *Ann Intern Med.* 1985;103:1019-24.
4. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1985;110:1100-7.
5. Keys A. Overweight, obesity, coronary heart disease and mortality. *Nutr Rev.* 1980;38:297-307.
6. Mann GV. The influence of obesity and health: part 2. *N Engl J Med.* 1974;291:226-32.
7. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. *Diabetes Care.* 1999;22(11):1808-12.
8. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1985;110:1100-7.
9. Larsson B. Obesity, fat distribution and cardiovascular disease. *Int J Obesity.* 1991;15:53-7.
10. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME et al. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2002;34(11-12):616-21.
11. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K et al. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism.* 1987;36:54-9.
12. Després JP, Nadeau A, Tremblay A et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes.* 1989;38:304-9.
13. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes.* 1992;41:826-34.
14. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res.* 1987;28:613-28.
15. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis.* 1990;10:223-31.
16. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Rev.* 2000;21(6):697-738.
17. Matsunaga Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev.* 1997;13:3-13.
18. Fujimoto WY et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. *Diabetes Care.* 1999;22:1808-12.
19. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance – A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14:173-94.
20. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med.* 1994;736:13-22.
21. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: A review. *Can J Cardiol.* 2000;16:779-89.
22. Prentice AM. Obesity and its potential mechanistic basis: Type 2 diabetes. *British Medical Bulletin.* 2001;60:51-67.
23. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:51-9.
24. Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:795-7.
25. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf MR et al. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J.* 2005;149:33-45.
26. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 1991;14:1132-43.



27. Kelley DE, Thaete FL, Troost F et al. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(5):E941-8.
28. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:14.
29. Ten S, MacLaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2526-39.
30. Bruce C, Chouinard RA, Tall AR. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr*. 1998;18:297-330.
31. Horowitz BS, Goldberg IJ, Merab J et al. Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest*. 1993;91:1743-52.
32. Austin MA, Austin MA, King MC et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495-506.
33. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-8.
34. Zhang Y, Proen CAR, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;72:425-32.
35. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes*. 1998;22:1145-58.
36. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from *in vivo* and *in vitro* studies. *Acta Physiol Scand*. 2005;183:13-30.
37. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, e atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144:2195-200.
38. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:327-32.
39. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1500:88-96.
40. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:847-50.
41. Eriksson P, Van Harmelen V, Hoffsted TJ et al. Regional variation in plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipose tissue from obese individuals. *Thromb Haemost*. 2000;83:545-8.
42. Giacchetti G, Faloia E, Marinello B et al. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens*. 2002;15:381-8.
43. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-808.
44. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19:972-8.
45. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96:939-49.
46. Carvalho M, Colaço AL, Fortes ZBM. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2006;50(2):304-12.
47. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(2):119-25.
48. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. 2006;27(7):762-78.
49. Feinstein R, Kenety H, Papa MZ et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 1993;268:26055-8.
50. Greenberg A, Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83:461S-5S.



51. Zhang Y, Proen CAR, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;72:425-32.
52. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269:543-6.
53. Houseknecht KL, Matzoros CS, Kuliawat R et al. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*. 1996;45:1638-43.
54. Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and obRNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1:1155-61.
55. Matson CA, Wiater MF, Weigle DS. Leptin and the regulation of body adiposity. A critical review. *Diabetes Rev*. 1996;4:488-508.
56. Kalra SP, Dube MG, Pu S et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*. 1999;20:68-100.
57. Shimabukuro M et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:4637-41.
58. Wang JL, Chinookoswong N, Yin S et al. Calorigenic actions of leptin are additive to, but not dependent on, those of thyroid hormones. *Am. J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:E1278-E1285.
59. Münzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience*. 2005;8(5):566-70.
60. Pajvani UB, Du X, Comds TP et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003;278:9073-85.
61. Johnson J, Flancbaum L, Albu J. Adiponectin release in deep subcutaneous abdominal and visceral tissue depots. *Obes Res*. 2003;11:A34.
62. Nedvídková J, Smitka K, Kopsky V et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res*. 2005;54:133-40.
63. Simoneau J-A, Veerkamp JH, Turcotte LP et al. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: Relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB Journal*. 1999;13:2051-60.
64. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: Peroxisome proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Endocrinol Metab*. 2004;89:463-78.
65. Rogge MM. The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity. *Biol Res Nurs*. 2009;10.
66. Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview. *Neurochem Res*. 2008;33:194-203.
67. Weili S, Hao J, Tian C et al. Combination of nutriments improves mitochondrial biogenesis and function in skeletal muscle of type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *PLoS ONE*. 2008;3(6):2328.
68. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilatation. *J Clin Invest*. 1997;100:1230-9.
69. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975;55:845-55.
70. Mouquet F, Cuilleret F, Susen S et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *European Heart Journal*. 2009;30:840-9.
71. Panahloo A, Yudkin JS. Diminished fibrinolysis in diabetes mellitus and its implication for diabetic vascular disease. *Coron Artery Dis*. 1996;7:723-31.
72. Alessi MC, Peiretti F, Morange P et al. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose

- tissue. Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997;46:860-7.
73. Morange P et al. PAI-1 antigen production by human adipose tissue is correlated with that of TNF- $\alpha$ . Eighth International Congress on Obesity (Paris, France, August 29 – September 3, 1998). *Int J Obes*. 1998;22:S103.
  74. National Institutes Of Health. Technology Assessment Conference Panel 1, 1992. *Annals of Internal Medicine*. 1992;942-9.
  75. Heo M, Faith MS, Pietrobelli A. Resistance to change of adulthood body mass index. *Internat J Obes*. 2002;26;1404-5.
  76. Jolliffe JA et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;4:1800.
  77. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:379-99.
  78. Lacasse Y, Goldstein R, Lassezon TJ et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;3:3793.
  79. Piepoli MF. Exercise training meta-analysis of the trials in patients with chronic heart failure. *BMJ*. 2004;328:189-95.
  80. Bray MS. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *J Appl Physiol*. 2000;88:788-92.
  81. Febbraio MA, Koukoulas I. HSP72 gene expression progressively increases in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise. *J Appl Physiol*. 2000;89:1055-60.
  82. Kranioy Y, Cameron-Smith D, Misso M et al. Effects of exercise on GLUT-4 and glycogenin gene expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2000;88:794-6.
  83. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol*. 2001;8:137-41.
  84. Pilegaard H, Ordway GA, Saltin B et al. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:806-14.
  85. Richardson RS, Harms CA, Grassi B et al. Skeletal muscle: master or slave of the cardiovascular system? *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:89-93.
  86. Wadley GD, Tunstall RJ, Sanigorski A. et al. Differential effects of exercise on insulin-signaling gene expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2001;90:436-40.
  87. Pedersen BK, Akerström TCA, Nielsen AR et al. Role of myokines in exercise and metabolism. *Appl Physiol*. 2007;103:1093-8.
  88. Pedersen BK, Febbraio M. Muscle-derived interleukin-6 – a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. *Brain Behav Immun*. 2005;19:371-6.
  89. Peake JM, Suzuki K, Hordern M et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *Eur J Appl Physiol*. 2005;95:514-21.
  90. Steensberg A et al. IL-6 and TNF- $\alpha$  expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:1272-8.
  91. Kelly M, Keller C, Avilucea PR et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: The effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320:449-54.
  92. MacDonald C, Wojtaszewski JF, Pedersen BK et al. Interleukin-6 release from human skeletal muscle during exercise: relation to AMPK activity. *J Appl Physiol*. 2003;95:2273-7.
  93. Pedersen BK, Petersen AM. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98:1154-62.
  94. Lyngso D, Simonsen L, Bülow J. Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. *J Physiol*. 2002;543:373-8.
  95. Mikulski T, Ziemia A, Nazar K. Influence of body carbohydrate store modification on catecholamine and

lactate responses to graded exercise in sedentary and physically active subjects. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59:603-16.

96. Steinberg JG, Ba A, Brégeon F et al. Cytokine and oxidative responses to maximal cycling exercise in sedentary subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:964-8.
97. Plaisance EP, Taylor JK, Alhassan S et al. Cardiovascular fitness and vascular inflammatory markers after acute aerobic exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2007;17:152-62.
98. Naves A, Chaves DFS. *Nutrição clínica funcional: obesidade.* 1. ed. São Paulo: VP Editora; 2009 (327 p.).
99. Metabolic Health. Metabolic syndrome: physical activity cross-sectional studies. Disponível em: [http://www.health.gov/PAguidelines/Report/pdf/G3\\_metabolictable3.pdf](http://www.health.gov/PAguidelines/Report/pdf/G3_metabolictable3.pdf). Acesso em 18/03/2009.
100. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005;78(4):819-35.
101. Okasha M, McCarron P, Smith GD et al. Trends in body mass index from 1948 to 1968: Results from the Glasgow alumni cohort. *Internat J Obes.* 2003;27:618-40.
102. Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:638-44.
103. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:16-34.
104. Bastos HM, Rogero MM, Arêas JA. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53.
105. Marette A, Gavino VC, Nadeau MH. Effects of dietary saturated and polyunsaturated fats on adipose tissue lipoprotein lipase activity. *Nutr Res.* 1990;10:683-95.
106. Shimomura Y, Tamura T, Suzuki M. Less body fat accumulation in rats fed a safflower oil diet than in rats fed a beef tallow diet. *J Nutr.* 1990;120:1291-6.
107. Matsuo T, Shimomura Y, Saitoh S et al. Sympathetic activity is lower in rats fed a beef tallow diet than in rats fed a safflower oil diet. *Metabolism.* 1995;44:934-9.
108. Li JJ, Huang JC, Xie D. Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:631-45.
109. Flachs P et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce  $\beta$ -oxidation in white fat. *Diabetologia.* 2005;48:2365-75.
110. Krebs JD et al. Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. *Int J Obes.* 2006;30:1535-44.
111. Awad AB, Bernardis LL, Fink CS. Failure to demonstrate an effect of dietary fatty acid composition on body weight, body composition and parameters of lipid metabolism in mature rats. *J Nutr.* 1990;120:1277-82.
112. Rokling-Andersen MH, Rustan AC, Wensaas AJ et al. Marine n-3 fatty acids promote size reduction of visceral adipose depots, without altering body weight and composition, in male Wistar rats fed a high-fat diet. *British Journal of Nutrition.* 2009;102(7):995-1006.
113. Storlien LH, Higgins JA, Thomas TC et al. Diet composition and insulin action in animal models. *Br J Nutr.* 2000;83:85-90.
114. Storlien LH, Higgins JA, Thomas TC et al. Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance. *Lipids.* 1996;31:261-5.
115. Feskens EJM, Loeber JG, Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol.* 1994;140:350-60.
116. Sevilla L, Gumà A, Enrique-Tarancón G et al. Chronic high-fat feeding and middle-aging reduce in an additive fashion Glut 4 expression in skeletal muscle and adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.*

117. Takahashi Y, Ide T. Effect of dietary differing in degree of instauration on gene expression in rat adipose tissue. *Ann Nutr Metab.* 1999;43:86-97.
118. Lichtenstein AH, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis.* 2000;150:227-43v.
119. Deutch B, Dyerberg J, Pedersen HS et al. Traditional and modern Greenlandic food. Dietary composition, nutrients and contaminants. Dietary composition and contaminants in north Greenland, in the 1970s and 2004. *Sci Total Environ.* 2007;384:106-19.
120. Jorgensen ME, Borch-Johnsen K, Bjerregaard P. Lifestyle modifies obesity-associated risk of cardiovascular disease in a genetically homogeneous population. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:29-36.
121. Calder PC, Yagoob P, Thies F et al. Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr.* 2002;87(1):31-48.
122. Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M et al. Encapsulated fish oil enriched in alfa-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:260-74.
123. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA et al. The effect on human tumor necrosis factor alfa and interleukin 1beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:116-22.
124. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ et al. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. *Lipids.* 1999;34:317-24.
125. Kremer JM, Robinson DR. Studies of dietary supplementation with omega 3 fatty acids in patients with rheumatoid arthritis. *World Rev Nutr Diet.* 1991;66:367-82.
126. Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish derived n-3 fatty acid enrichment. *J Clin Invest.* 1993;92:105-13.
127. Azevedo RB, da Silva LP, Lemos PC et al. Controle da resposta inflamatória por ácidos graxos. In: Curi R et al. *Entendendo a gordura: os ácidos graxos.* São Paulo: Manole; 2002.
128. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome – the optimal diet. *Br J Nutr.* 2000;83(1):143-8.
129. Mori TA, Bao DQ, Burke V et al. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(5):817-25.
130. Megremis CJ. Medium chain triglycerides: a nonconventional fat. *Food Technol.* 1991;45:108-14.
131. Dulloo AG, Fathi M, Mensi N et al. Twenty-four-hour energy expenditure and urinary catecholamines of humans consuming low-to moderate amounts of medium-chain triglycerides: a dose-response study in a human respiratory chamber. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:152-8.
132. Seaton TB, Welle SL, Warenko MK et al. Thermic effect of medium-chain and long-chain triglycerides in man. *Am J Clin Nutr.* 1986;44:630-4.
133. St-Onge MP, Jones PJ. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity. *J Nutr.* 2002;132:329-32.
134. St-Onge MP, Ross R, Parsons WD et al. Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men. *Obes Res.* 2003;11:395-402.
135. St-Onge MP. Dietary fats, teas, dairy, and nuts: potential functional foods for weight control? *Am J Clin Nutr.* 2005;81:7-15.
136. Hill JO, Peters JC, Swift LL et al. Changes in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain triglycerides. *J Lipid Resistina.* 1990;31:407-16.
137. Uzawa H, Schlierf G, Chirman S et al. Hyperglyceridemia resulting from intake of medium chain

triglycerides. Am J Clin Nutr. 1964;15:365-9.

138. Hill JO, Peters JC, Yang D et al. Thermogenesis in humans during overfeeding with medium-chain triglycerides. Metabolism. 1989;38:641-8.
139. Swift LL, Hill JO, Peters JC et al. Plasma lipids and lipoproteins during 6 d of maintenance feeding with long-chain, medium-chain, and mixed chain triglycerides. Am J Clin Nutr. 1992;56:881-6.
140. Mannaerts GP, Van Veldhoven PP. Metabolic pathways in mammalian peroxisomes. Biochimie. 1993;75:147-58.
141. Bach AC, Ingenbleek Y, Frey A. The usefulness of dietary medium chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? J Lipid Res. 1996;37:708-26.
142. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr. 2004;79:537-43.
143. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest. 2009;119:1322-34.
144. Wei Y, Wang D, Topczewski F et al. Fructose-mediated stress signaling in the liver: implications for hepatic insulin resistance. J Nutr Biochem. 2007;18(1):1-9.
145. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. J Nutr. 2009;139:1236S-1241S.
146. Elliott SS, Keim NL, Stern JS et al. Special article: fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. American Journal of Clinical Nutrition. 2002;76(5):911-22.
147. Stephan BCM, Wells JC, Brayne C et al. Increased fructose intake as a risk factor for dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;8:809-14.
148. Kawasaki T, Ogata N, Akanuma H et al. Postprandial plasma fructose is associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes. Metabolism. 2004;53(5):583-8.
149. Kanarek RB, Orthen-Gambill N. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in rats. J Nutr. 1982;112:1546-54.
150. Kasim-Karakas SE, Ross R, Parsons WD et al. Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. J Lab Clin Med. 1996;128:208-13.
151. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2963-72.
152. Herman RH, Zakim D, Stifel FB. Effect of diet on lipid metabolism in experimental animals and man. Fed Proc. 1970;29:1302-7.
153. Parks EJ, Skokan LE, Timlin MT et al. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. J Nutr. 2008;138:1039-46.
154. Hellerstein MK. Synthesis of fat in response to alterations in diet: insights from new stable isotope methodologies. Lipids. 1996;31:S117-25.
155. Schwarz JM, Neese RA, Schakleton C et al. De novo lipogenesis during fasting and oral fructose ingestion in lean and obese hyperinsulinemic subjects. Diabetes. 1993;42:39.
156. Schwarz JM, Neese RA, Turner SM et al. Effect of fructose ingestion on glucose production (GP) and de novo lipogenesis (DNL) in normal and hyperinsulinemic obese humans. Diabetes. 1994;43:52A.
157. Martinez FJ, Rizza RA, Romero JC. High-fructose feeding elicits insulin resistance, hyperinsulinism, and hypertension in normal mongrel dogs. Hypertension. 1994;23:456-63.
158. Thorburn AW, Storlien LH, Jenkins AB et al. Fructose-induced *in vivo* insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. Am J Clin Nutr. 1989;49:1155-63.

159. Blakely SR, Hallfrisch J, Reiser S et al. Long-term effects of moderate fructose feeding on glucose tolerance parameters in rats. *J Nutr.* 1981;111:307-14.
160. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO. Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:273-8.
161. Hallfrisch J, Ellwood KC, Michaelis OE et al. Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *J Nutr.* 1983;113:1819-26.
162. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:351-6.
163. Abraha A, Humphreys SM, Clark ML et al. Acute effect of fructose on postprandial lipaemia in diabetic and nondiabetic subjects. *Br J Nutr.* 1998;80:169-75.
164. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:51-9.
165. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-5.
166. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1225-30.
167. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7.
168. Heilbronn LK, Rood J, Janderoova L et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1844-8.
169. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:968-70.
170. Kim MS, Lee MS, Kwon DY. Inflammation-mediated obesity and insulin resistance as targets for nutraceuticals. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1229:140-6.
171. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116:1793-801.
172. Yu R, Kim CS, Kang JH. Inflammatory components of adipose tissue as target for treatment of metabolic syndrome. *Forum Nutr.* 2009;61:95-103.
173. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ et al. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reprod Toxicol.* 2007;23(3):290-6.
174. Grün F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8:161-71.
175. Iciek M, Kwiecien I, Wlodek L. Biological properties of garlic and garlic-derived organosulfur compounds. *Environ Mol Mutagen.* Apr., 2009;50(3):247-65.
176. Kim MJ, Kim HK. Effect of garlic on high fat induced obesity. *Acta Biol Hung.* Sep., 2011;62(3):244-54.
177. Iciek MB, Kowalczyk-Pachel D, Kwiecien I et al. The effects of different garlic-derived allyl sulfides on peroxidative processes and anaerobic sulfur metabolism in mouse liver. *Phytother Res.* Aug 4, 2011;10.
178. Vázquez-Prieto MA, Rodríguez Lanzi C, Lembo C et al. Garlic and onion attenuates vascular inflammation and oxidative stress in fructose-fed rats. *J Nutr Metab.* 2011;2011:475216.
179. Ban JO, Oh JH, Kim TM et al. Anti-inflammatory and arthritic effects of thiacremonone, a novel sulfur compound isolated from garlic via inhibition of NF-kappaB. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R145.
180. Xie W, Du L. Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines. *Diabetes Obes Metab.* Apr., 2011;13(4):289-301.
181. Cayir K, Karadeniz A, Simsek N et al. Pomegranate seed extract attenuates chemotherapy-induced acute nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats. *J Med Food.* 2011;14(10):1254-62.
182. Celik I, Temur A, Isik I. Hepatoprotective role and antioxidant capacity of pomegranate (*Punica granatum*) flowers infusion against trichloroacetic acid-exposed in rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(1):145-9.



183. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol*. 2007;109(2):177-206.
184. Jurenka JS. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Altern Med Rev*. 2008;13(2):128-44.
185. Morsy MA, Abdalla AM, Mahmoud AM et al. Protective effects of curcumin, alpha-lipoic acid, and N-acetylcysteine against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *J Physiol Biochem*. Oct 11, 2011.
186. Singh R, Sharma P. Hepatoprotective effect of curcumin on lindane-induced oxidative stress in male Wistar rats. *Toxicol Int*. 2011;18(2):124-9.
187. Turkey N, Kaur G, Vij G et al. Curcumin, a diferuloylmethane, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rat kidneys. *BMC Pharmacol*. 2005;5:15.
188. Shehzad A, Ha T, Subhan F et al. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur J Nutr*. 2011;50(3):151-61.
189. Alappat L, Awad AB. Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. *Nutr Rev*. 2010;68(12):729-38.
190. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:17.
191. Sahin K, Orhan C, Tuzcu M et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents lipid peroxidation and enhances antioxidant defense system via modulating hepatic nuclear transcription factors in heat-stressed quails. *Poult Sci*. 2010;89(10):2251-8.
192. Cavet ME, Harrington KL, Vollmer TR et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate in human corneal epithelial cells. *Mol Vis*. 2011;17:533-42.
193. Akhtar N, Haqqi TM. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the global interleukin-1beta-induced inflammatory response in human chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R93.
194. Li G, Ye Y, Kang J et al. L-theanine prevents alcoholic liver injury through enhancing the antioxidant capability of hepatocytes. *Food Chem Toxicol*. Oct 14, 2011.
195. Morais SM, Cavalcanti ESB, Costa SMO, Aguiar LA. Ação antioxidante de chás e condimentos de grande consumo no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2009;19(1B):315-20.
196. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2011;1(18)2288-301.
197. Ferreira ASP. Hepatotoxicidade: há evidências para o uso de hepatoprotetores? *Gastroenterol Endosc Dig*. 2011;30(Supl. 1):39-42.
198. Wu Y, Fu S, Kao C et al. Chemoprotective effect of silymarin on liver pathology in HBV X protein transgenic mice. *Cancer Res*. 2008.
199. Küçükgergin C, Aydin AF, Ozdemirler-Erata G et al. Effect of artichoke leaf extract on hepatic and cardiac oxidative stress in rats fed on high cholesterol diet. *Biol Trace Elem Res*. 2010;135(1-3):264-74.
200. Mehmetcik G, Ozdemirler G, Kocak-Toker N et al. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. *Exp Toxicol Pathol*. 2008;60(6):475-80.
201. Gebhardt R. Antioxidative and protective properties of extract from leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;144(2):279-86.
202. Miccadei S, Di Venere D, Cardinali A et al. Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):276-83.
203. Schwanz M, Nunes E, Konrath EL et al. Caracterização farmacológica de *Peumus boldus* (Monimiaceae) e avaliação de atividades biológicas do alcalóide boldina. *Lat Am J Pharm*. 2008;27(6):871-9.
204. Kringstein P, Cederbaum AI. Boldine prevents human liver microsomal lipid peroxidation and inactivation of

cytochrome P4502E1. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(3):559-63.

205. Lanhers MC, Joyeux M, Soulimani R et al. Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of a traditional medicinal plant of Chile, *Peumus boldus*. *Planta Med*. 1991;57(2):110-5.
206. Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrian S, Martinez JA. Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):324-32.
207. Bouwens M, Van de Rest O, Dellschaft N et al. Fish-oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):415-24.
208. Browning LM. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related disease. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(2):447-53.
209. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6, Suppl.):1505S-1519S.
210. Gonzalez-Periz A, Claria J. Resolution of adipose tissue inflammation. *Scientific World Journal*. 2010;10:832-56.
211. Al-Gayyar MM, Shams ME, Barakat EA. Fish oil improves lipid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome: Impact of nonalcoholic fatty liver disease. *Pharm Biol*. Nov. 21, 2011.
212. Gopinath B, Buyken AE, Flood VM et al. Consumption of polyunsaturated fatty acids, fish, and nuts and risk of inflammatory disease mortality. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1073-9.
213. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF et al. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev*. 2010;68(5):280-9.
214. Choi SE, Kim TH, Yi SA et al. Capsaicin attenuates palmitate-induced expression of macrophage inflammatory protein 1 and interleukin 8 by increasing palmitate oxidation and reducing c-Jun activation in THP-1 (human acute monocytic leukemia cell) cells. *Nutr Res*. 2011;31(6):468-78.
215. Kim CS, Kawada T, Kim BS et al. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I $\kappa$ B- $\alpha$  degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal*. 2003;15(3):299-306.
216. Kang JH, Tsuyoshi G, Le Ngoc H et al. Dietary capsaicin attenuates metabolic dysregulation in genetically obese diabetic mice. *J Med Food*. 2011;14(3):310-5.
217. Kang JH, Goto T, Han IS et al. Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(4):780-7.
218. Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD et al. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *J Ethnopharmacol*. 2010;127(2):515-20.
219. Ali BH, Blunden G, Tanira MO et al. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):409-20.
220. Lee C, Park GH, Kim CY et al. [6]-Gingerol attenuates beta-amyloid-induced oxidative cell death via fortifying cellular antioxidant defense system. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(6):1261-9.
221. Li XH, McGrath KC, Nammi S et al. Attenuation of liver pro-inflammatory responses by *Zingiber officinale* via inhibition of NF-kappa B activation in high-fat diet-fed rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Sep. 8, 2011.
222. Shim S, Kim S, Choi DS et al. Anti-inflammatory effects of [6]-shogaol: potential roles of HDAC inhibition and HSP70 induction. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(11):2734-40.
223. Gomez-Juaristi M, Gonzalez-Torres L, Bravo L et al. [Beneficial effects of chocolate on cardiovascular health]. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):289-92.
224. Katz DL, Doughty K, Ali A. Cocoa and chocolate in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(10):2779-811.
225. Rimbach G, Melchin M, Moehring J et al. Polyphenols from cocoa and vascular health-a critical review. *Int J Mol Sci*. 2009;10(10):4290-309.
226. Vazquez-Agell M, Urpi-Sarda M, Sacanella E et al. Cocoa consumption reduces NF-kappaB activation in

peripheral blood mononuclear cells in humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Aug. 6, 2011.

227. Allgrove J, Farrell E, Gleeson M et al. Regular dark chocolate consumption's reduction of oxidative stress and increase of free-fatty-acid mobilization in response to prolonged cycling. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011;21(2):113-23.
228. Bandara T, Uluwaduge I, Jansz ER. Bioactivity of cinnamon with special emphasis on diabetes mellitus: A review. *Int J Food Sci Nutr*. Oct. 19, 2011.
229. Wondrak GT, Villeneuve NF, Lamore SD et al. The cinnamon-derived dietary factor cinnamic aldehyde activates the Nrf2-dependent antioxidant response in human epithelial colon cells. *Molecules*. 2010;15(5):3338-55.
230. Qin B, Panickar KS, Anderson RA. Cinnamon: potential role in the prevention of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):685-93.
231. Cao H, Urban Jr. JF, Anderson RA. Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. *J Nutr*. 2008;138(5):833-40.
232. Lu J, Zhang K, Nam S et al. Novel angiogenesis inhibitory activity in cinnamon extract blocks VEGFR2 kinase and downstream signaling. *Carcinogenesis*. 2010;31(3):481-8.
233. Assunção ML, Ferreira HS, dos Santos AF et al. Effects of dietary coconut oil on the biochemical and anthropometric profiles of women presenting abdominal obesity. *Lipids*. 2009;44(7):593-601.
234. Liao KM, Lee YY, Chen CK et al. An open-label pilot study to assess the efficacy and safety of virgin coconut oil in reducing visceral adiposity. *ISRN Pharmacol*. 2011;2011:949686.
235. St-Onge MP, Bosarge A. Weight-loss diet that includes consumption of medium-chain triacylglycerol oil leads to a greater rate of weight and fat mass loss than does olive oil. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):621-6.
236. Clegg ME. Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight loss although not beneficial to exercise performance. *Int J Food Sci Nutr*. 2010;61(7):653-79.
237. Feranil AB, Duazo PL, Kuzawa CW et al. Coconut oil is associated with a beneficial lipid profile in premenopausal women in the Philippines. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(2):190-5.
238. Nevin KG, Rajamohan T. Influence of virgin coconut oil on blood coagulation factors, lipid levels and LDL oxidation in cholesterol fed Sprague–Dawley rats. *e-SPEN Eur e-J Clin Nutr Metabol*. 2008;3(1):e1-e8.
239. Nevin KG, Rajamohan T. Virgin coconut oil supplemented diet increases the antioxidant status in rats. *Food Chemistry*. 2006;99(2):260-6.
240. Intahphuak S, Khonsung P, Panthong A. Anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities of virgin coconut oil. *Pharm Biol*. 2010;48(2):151-7.
241. Zakaria ZA, Rofiee MS, Somchit MN et al. Hepatoprotective activity of dried- and fermented-processed virgin coconut oil. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:142739.
242. Lee BJ, Huang YC, Chen SJ et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increase antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition*. Oct. 11, 2011.
243. Sohet FM, Neyrinck AM, Pachikian BD et al. Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(11):1391-400.
244. Zhang M, Swarts SG, Yin L et al. Antioxidant properties of quercetin. *Adv Exp Med Biol*. 2011;701:283-9.
245. Marques N. *Nutrição clínica funcional – Fitoterapia*. 1. ed. São Paulo: VP Editora; 2011 (328 p.).
246. Brecho JRM, Machado H, Guerra MO. Rutina – estrutura, metabolismo e potencial farmacológico. *Rev Interdisc*. 2009;1(1):21-5.
247. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(6):493-506.
248. Puissant A, Robert G, Fenouille N et al. Resveratrol promotes autophagic cell death in chronic myelogenous

leukemia cells via JNK-mediated p62/SQSTM1 expression and AMPK activation. *Cancer Res.* 2010;70(3):1042-52.

249. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(6):468-76.
250. Norata GD, Marchesi P, Passamonti S et al. Anti-inflammatory and anti-atherogenic effects of catechin, caffeic acid and trans-resveratrol in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):265-71.
251. Odabasoglu F, Halici Z, Aygun H et al. Alpha-lipoic acid has anti-inflammatory and anti-oxidative properties: an experimental study in rats with carrageenan-induced acute and cotton pellet-induced chronic inflammations. *Br J Nutr.* 2011;105(1):31-43.
252. Goraca A, Huk-Kolega H, Piechota A et al. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):849-58.
253. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH et al. Effect of alpha-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):217.
254. Khabbazi T, Mahdavi R, Safa J et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammation, oxidative stress, and serum lipid profile levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Ren Nutr.* Sep. 10, 2010.
255. Bast A, Haenen GR. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors.* 2003;17(1-4):207-13.
256. Mahmoud KM, Ammar AS. Effect of N-acetylcysteine on cardiac injury and oxidative stress after abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(8):1015-21.
257. Calzadilla P, Sapochnik D, Cosentino S et al. N-Acetylcysteine Reduces Markers of Differentiation in 3T3-L1 Adipocytes. *Int J Mol Sci.* 2011;12(10):6936-51.
258. Deng Y, Xu Z, Liu W et al. Effects of lycopene and proanthocyanidins on hepatotoxicity induced by mercuric chloride in rats. *Biol Trace Elem Res.* Nov. 3, 2011.
259. Ozkan E, Akyuz C, Dulundu E et al. Protective effects of lycopene on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *J Surg Res.* Sep. 29, 2011.
260. Kaur H, Chauhan S, Sandhir R. Protective effect of lycopene on oxidative stress and cognitive decline in rotenone induced model of Parkinson's disease. *Neurochem Res.* 2011;36(8):1435-43.
261. Zhu J, Wang CG, Xu YG. Lycopene attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by reducing oxidative stress. *Pharm Biol.* 2011;49(11):1144-9.
262. Yokozawa T, Cho EJ, Park CH et al. Protective effect of proanthocyanidin against diabetic oxidative stress. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2012:623879.
263. Singh T, Sharma SD, Katiyar SK. Grape proanthocyanidins induce apoptosis by loss of mitochondrial membrane potential of human non-small cell lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One.* 2011;6(11):e27444.
264. Sanz Y, Santacruz A, De Palma G. Insights into the roles of gut microbes in obesity. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:829101.
265. He ZQ, Zhen Y, Liang C et al. Vicious cycle composed of gut flora and visceral fat: a novel explanation of the initiation and progression of atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 2008;70(4):808-11.
266. Dibaise JK, Zhang H, Crowell MD et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460-9.
267. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(8):631-4.
268. O'Keefe SJ. Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(1):51-8.
269. Zhang H, Dibaise JK, Zuccolo A et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl*

270. Bajzer M, Seeley RJ. Physiology: obesity and gut flora. *Nature*. 2006;444(7122):1009-10.
271. Cani PD, Delzenne NM, Amar J et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)*. 2008;56(5):305-9.
272. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):534-8.
273. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):894-9.
274. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
275. Alvarez FP, Jurado TB, Calixto CM et al. [Prebiotic inulin/oligofructose in Yacon root (*Smallanthus sonchifolius*), phytochemistry and standardization as basis for clinical and pre-clinical research]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2008;28(1):22-7.
276. Geyer M, Manrique I, Degen L et al. Effect of yacon (*Smallanthus sonchifolius*) on colonic transit time in healthy volunteers. *Digestion*. 2008;78(1):30-3.
277. Habib NC, Honore SM, Genta SB et al. Hypolipidemic effect of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) roots on diabetic rats: biochemical approach. *Chem Biol Interact*. 2011;194(1):31-9.
278. Alvarez-Acosta T, Leon C, Acosta-Gonzalez S et al. Beneficial role of green plantain [*Musa paradisiaca*] in the management of persistent diarrhea: a prospective randomized trial. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(2):169-76.
279. Rabbani GH, Larson CP, Islam R et al. Green banana-supplemented diet in the home management of acute and prolonged diarrhoea in children: a community-based trial in rural Bangladesh. *Trop Med Int Health*. 2010;15(10):1132-9.
280. Ojewole JA, Adewunmi CO. Hypoglycemic effect of methanolic extract of *Musa paradisiaca* (Musaceae) green fruits in normal and diabetic mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25(6):453-6.
281. Johnston KL, Thomas EL, Bell JD et al. Resistant starch improves insulin sensitivity in metabolic syndrome. *Diabet Med*. 2010;27(4):391-7.
282. Higgins JA, Jackman MR, Brown IL et al. Resistant starch and exercise independently attenuate weight regain on a high fat diet in a rat model of obesity. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:49.
283. Menezes EW, Tadini CC, Tribess TB et al. Chemical composition and nutritional value of unripe banana flour (*Musa acuminata*, var. Nanicao). *Plant Foods Hum Nutr*. 2011;66(3):231-7.
284. Lobo AL, Silva GML. Amido resistente e suas propriedades físico-químicas. *Rev Nutr*. 2003;16(2).
285. Lewis DA, Fields WN, Shaw GP. A natural flavonoid present in unripe plantain banana pulp (*Musa sapientum* L. var. *paradisiaca*) protects the gastric mucosa from aspirin-induced erosions. *J Ethnopharmacol*. 1999;65(3):283-8.



## Nutrição Funcional nos Ciclos da Vida



44 Crianças e Adolescentes Esportistas

45 Idoso Ativo





# Crianças e Adolescentes Esportistas

Claudia Ridel Juzwiak e Ioná Zalcman Zimberg



## ► Introdução

A participação da criança em atividades esportivas é parte importante do processo de crescimento e desenvolvimento. O exercício oferece às crianças e aos adolescentes oportunidade para recreação, integração social e desenvolvimento de habilidades que levam à maior autoestima. Além disso, afeta a composição corporal e contribui para a redução do risco de desenvolvimento de enfermidades crônicas não transmissíveis, principalmente a obesidade e a osteoporose<sup>1-3</sup>. Estudo com 1.732 indivíduos da Dinamarca, da Estônia e de Portugal (*European Youth Heart Study*) indicou que para a redução de fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como a elevação da pressão arterial, a concentração sérica de triglicerídios e de colesterol total e resistência à insulina, jovens de 9 a 15 anos de idade devem praticar de 60 a 90 min de atividade física diária, de intensidade moderada<sup>4</sup>. A Academia Americana de Pediatria recomenda que “a atividade física regular deve ser encorajada para todas as crianças, seja de forma organizada ou não”<sup>3</sup>.

Porém, a cada dia que passa se nota, de forma mais expressiva, a adesão de crianças e adolescentes à prática de modalidades esportivas em nível competitivo. Observa-se que as competições acontecem em idade cada vez mais precoce; por exemplo, desde os 7 anos já é possível participar de competições de triatlo como o *Iron Kids*, com 100 m de natação, 5 km de ciclismo e 1 km de corrida<sup>5</sup>, ou de corridas de aventura e de torneios dos mais diversos esportes.

Participar de competições exige treinamento mais intenso e frequente, e assim, além do aumento das necessidades nutricionais para atender às demandas do crescimento e da maturação, crianças e adolescentes precisam de uma oferta maior de energia para atender às demandas do treino<sup>6</sup>. O ritmo acelerado de crescimento e a elevada necessidade de energia e nutrientes tornam os atletas jovens vulneráveis à ingestão insuficiente de nutrientes e ao aparecimento de deficiências nutricionais<sup>6-9</sup>.

Os atletas jovens normalmente são menos informados sobre práticas nutricionais adequadas, e mais suscetíveis à influência de colegas e vulneráveis a informações incorretas de diferentes origens. Em decorrência, muitos estudos têm identificado comportamentos alimentares incorretos entre atletas de diferentes modalidades, como práticas perigosas de perda de peso, dietas muito restritivas, consumo insuficiente de energia e carboidratos, hidratação inadequada, uso incorreto de suplementos e até anabolizantes<sup>10-12</sup>.

Outros desafios incluem a seleção adequada de alimentos, de acordo com a disponibilidade de horários, principalmente nos locais de treino. Além disso, muitos desses jovens sofrem constante pressão por parte dos pais e técnicos para que alcancem sucesso<sup>12-14</sup>. A falta de informações sobre nutrição verificada em vários grupos de atletas e treinadores, a falta de nutricionistas nas equipes técnicas, o forte apelo de *marketing* dos suplementos que prometem melhor *performance* e a busca de uma vantagem competitiva podem levar o jovem atleta à adoção de comportamento alimentar inadequado<sup>2</sup>.

## ► Crescimento

Quando se trabalha com a criança e o adolescente, é essencial compreender o processo de crescimento. Os dois primeiros anos de vida representam um período bastante intenso de crescimento, tornando-se mais lento a partir de então. Essa desaceleração é claramente evidenciada no desenho das curvas de crescimento. Dos 10 anos de idade em diante, quando se inicia a adolescência<sup>15</sup>, encontra-se novo período de aceleração, com transformações somáticas intensas, principalmente em relação ao aparecimento das características sexuais secundárias. Nesse período, denominado puberdade, o adolescente ganha cerca de 25% da estatura e 50% do peso finais<sup>16</sup>. O pico da velocidade de crescimento, período de máximo crescimento durante o estirão pubertário, é um importante indicador da maturidade somática, e nesse momento há um ganho médio de 8 a 10 cm por ano. A adolescência é, portanto, um período particularmente importante em relação ao crescimento linear<sup>17</sup>.

Até o momento do estirão, as diferenças na estatura entre os sexos são mínimas. Meninos tendem a ser, em média, ligeiramente mais altos que as meninas. No entanto, durante a primeira parte da puberdade, as meninas ainda são mais altas e mais pesadas, indicando que o estirão acontece mais cedo no sexo feminino. Na segunda parte da puberdade, os rapazes alcançam esse crescimento e ultrapassam as meninas em estatura e massa corporal. Algumas crianças apresentam um pequeno estirão entre 6,5 e 8,5 anos de idade, tornando importante a frequência das medidas para a detecção desse momento<sup>18</sup>.

O crescimento é uma preocupação constante da maioria dos pais e de muitas crianças porque, com exceção de esportes específicos, nos quais um biotipo pequeno está relacionado a melhor desempenho, como na ginástica, atualmente, para grande variedade de esportes procuram-se atletas altos. Ainda não é claro o papel do treinamento, definido como a prática sistemática e

especializada de determinado esporte durante a maior parte do ano, na obtenção da estatura final. Existem dados limitados longitudinais para jovens atletas em relação ao crescimento em estatura; porém, resultados de estudos transversais e longitudinais indicam que a participação em treinamentos esportivos não parece ter efeito na aquisição da estatura final, assim como sobre o pico da velocidade de crescimento, mesmo considerando que o exercício físico moderado seja um dos fatores que ativam o eixo hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*)/fator de crescimento similar à insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*) (GH/IGF-I)<sup>18,19</sup>. Além disso, é difícil identificar se as modificações são resultado do treinamento ou apenas a expressão do potencial de crescimento<sup>7,18</sup>.

Estudos que compararam atletas e não atletas do sexo masculino durante a infância e a adolescência não encontraram diferenças nas estaturas, ao passo que no sexo feminino observa-se que as atletas tendem a ser mais altas e um pouco mais pesadas quando comparadas com os valores de referência obtidos de não atletas<sup>18,20</sup>.

Em ginástica e patinação artísticas, os atletas apresentam consistentemente perfis de baixa estatura em ambos os sexos. Bailarinas tendem a estaturas menores na infância e no início da adolescência, mas tendem a alcançar os valores de adolescentes não ativos no final desse período<sup>18</sup>. Embora os dados sugiram que esses esportes possam afetar negativamente o crescimento, dois fatores devem ser considerados: 1) as características físicas necessárias para melhor *performance* podem levar a uma “seleção natural” de indivíduos com um tipo físico menor; 2) o comportamento alimentar restritivo dessas atletas pode influenciar negativamente o crescimento. Nesses grupos também se pode notar atraso na maturação sexual<sup>20</sup>.

Diversos pesquisadores relatam as consequências negativas do exercício intenso associado à ingestão inadequada. Estudos com praticantes de luta greco-romana demonstraram que, durante o período de restrição alimentar para alcançar o peso de luta, produziu-se resistência ao hormônio IGF-I, com redução da velocidade de crescimento<sup>21</sup>. Georgopoulos *et al.*<sup>22</sup>, ao analisarem o crescimento de ginastas rítmicas durante 3 anos, constataram que, devido à condição de treinamento intenso, ao estresse psicológico e à ingestão calórica insuficiente, não houve pico de crescimento. No entanto, as atletas apresentaram aceleração do crescimento no final da puberdade, o que contribuiu para que alcançassem a estatura final esperada.

A recuperação (*catch-up*) do crescimento em atletas tem sido descrita quando os treinos são temporariamente reduzidos ou cessam no final da temporada e os atletas voltam a comer normalmente<sup>21,23</sup>. Ainda não está claro como o crescimento é afetado por ciclos repetidos de perda/ganho de peso.

## ■ Composição corporal

Em ambos os sexos, a puberdade é acompanhada de acréscimo de massa magra e massa gorda. Indivíduos com maturação sexual precoce inicialmente parecem ter uma “vantagem competitiva”, uma vez que esse amadurecimento influencia positivamente vários componentes da aptidão física; por exemplo, os meninos aumentam sua capacidade aeróbica (consumo máximo de oxigênio [VO<sub>2</sub> máx]) durante a adolescência, atingindo o pico entre 18 e 20 anos de idade<sup>24</sup>. Em contrapartida, os “maturadores” mais precoces são mais gordos, especialmente meninas, e continuam mais gordos, mais altos e com menor capacidade aeróbica quando se tornam adultos. Rapazes, atletas ou não, mostram redução na gordura relativa durante a adolescência, sendo que, destes, os atletas

apresentam menor componente de gordura corporal. O treinamento pode estar associado à menor adiposidade em ambos os sexos e, ocasionalmente, com aumento da massa magra, embora este não seja um achado unânime<sup>18</sup>. Diferenças na antropometria e na composição corporal observadas em atletas envolvidos em diferentes esportes sugerem que os jovens são selecionados devido às características constitucionais<sup>7</sup>.

Comprovadamente, atletas de elite possuem idade da menarca mais tardia do que não atletas<sup>8,25,26</sup>, e esta diferença é mais notável em ginastas, que chegam a apresentar um atraso de até 2,4 anos<sup>25</sup>. A baixa quantidade de gordura corporal e o treinamento intenso são, provavelmente, os fatores que influenciam negativamente o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, retardando o aparecimento da menarca<sup>27</sup>. Frisch e McArthur<sup>28</sup> sugerem que um percentual de gordura de pelo menos 17% é crítico para o início da menstruação e para a manutenção de um ciclo regular.

É importante lembrar aos pais as limitações genéticas e que não há estudos comprovando que a prática de exercícios melhore a aquisição da estatura final, apesar de melhorar a composição corporal e influenciar a aquisição da massa óssea<sup>18,29</sup>.

## ■ Massa óssea

A infância e, em especial, a adolescência são períodos fundamentais para a aquisição da massa óssea. O estirão pubertário coincide com a aquisição da massa óssea, e até os 17 anos de idade alcança-se cerca de 91% da massa óssea total<sup>30</sup>. A quantidade máxima de massa óssea obtida durante o crescimento é um importante determinante da massa óssea e do risco de fraturas em idade adulta, e é determinada principalmente por fatores genéticos (60 a 80%), mas, dentre os fatores modificáveis, estão a nutrição e a prática de atividade física<sup>30</sup>.

Já está bem documentada na literatura a contribuição da atividade física para aquisição de massa óssea. As principais questões sobre essa influência referem-se a que tipo de atividade interfere na aquisição da massa óssea e se o início da atividade física na infância mantém os efeitos sobre a massa óssea do adulto. Barr e MacKay<sup>31</sup> demonstram que os estudos convergem para as seguintes orientações:

- Movimentos variados que incluem todos os principais grupos musculares são mais benéficos para o esqueleto do que atividades repetitivas e crônicas
- Exercícios em que o peso “não é suportado” (p. ex., natação, ciclismo) não são tão eficientes como aqueles em que o peso é “suportado” ou de impacto (p. ex., ginástica)
- Ossos em crescimento apresentam maior potencial em responder ao exercício do que o osso “maduro”
- O programa regular de atividade física, iniciado no período pré-pubertário, parece ter reflexos na densidade óssea do adulto. Contudo, qualquer programa de atividades deve ser mantido para garantir os benefícios sobre o esqueleto.

Em relação à prática de atividade física desde a infância, um importante estudo de Kontulainen *et al.*<sup>32</sup> mostrou os efeitos positivos deste hábito na massa óssea mesmo após a cessação do exercício. Os autores avaliaram durante 5 anos 64 tenistas adultas e observaram que o ganho de massa óssea é maior (1,3 a 2,2 vezes) nas mulheres que iniciaram o treinamento mais cedo (idade

média de início de 10,5 anos; antes da menarca) do que nas que iniciaram o treinamento mais tardiamente (idade média de 26,4 anos; a partir de 1 ano após a menarca). Porém, a massa óssea mantinha-se adequada mesmo quando o treinamento diminuía independentemente da idade em que iniciaram o treinamento.

Além do pico de mineralização óssea que coincide com o pico de velocidade de crescimento da puberdade, o estado de maturação sexual está fortemente relacionado à absorção de cálcio. Nas meninas, o *turnover* (absorção, deposição e remoção) do cálcio alcança seu ponto máximo próximo ou durante a menarca<sup>33</sup>.

O treinamento excessivo ou mal orientado pode causar dano esquelético, principalmente dos centros de crescimento epifisários dos ossos longos que são vulneráveis ao macrotrauma, e consequente limitação do crescimento ósseo<sup>26</sup>. Outro efeito negativo da prática de exercício intenso ou excessivo é o estímulo da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), levando à supressão do eixo GH/IGF-I e aumento do cortisol plasmático<sup>34,35</sup>. Scheet *et al.*<sup>35</sup> observaram que 90 min diários de exercício aeróbico, por 5 semanas, em meninos pré-púberes (9 a 11 anos de idade), provocaram aumento das citocinas pró-inflamatórias e supressão do eixo GH/IGF-I.

## ► Metabolismo de crianças durante o exercício

Diversos estudos, com diferentes métodos de investigação, demonstram existir diferenças significantes entre as repostas metabólicas ao exercício durante o crescimento.

Quanto ao metabolismo anaeróbico, verifica-se que a puberdade é um período-chave de mudanças, pois existe uma progressão gradativa na produção de lactato sanguíneo e muscular, atividade enzimática glicolítica, débito e déficit de oxigênio, potência máxima em exercícios de curta duração e velocidade máxima em testes de campo da infância à fase adulta<sup>36-38</sup>.

A capacidade anaeróbica significativamente inferior das crianças em relação aos adolescentes e adultos pode ser explicada pelos menores estoques de glicogênio muscular, menor atividade das enzimas fosforilase, fosfofrutocinase (PFK, *phosphofructokinase*) e desidrogenase láctica (DHL) e níveis mais baixos de testosterona<sup>37,38</sup>. Menores níveis de testosterona teriam como consequência menor ação sobre a musculatura esquelética e, assim, menor capacidade de recrutamento das unidades motoras em condições de *performance* máxima<sup>37</sup>.

Curiosamente, após o exercício intenso, crianças parecem ter menor produção de lactato sanguíneo e íons hidrogênio ( $H^+$ ) do que adultos. Dessa forma, atletas jovens necessitariam de intervalos de descanso mais curtos do que adultos em treinamentos intervalados de intensidade elevada<sup>39,40</sup>.

Nas atividades aeróbicas, por sua vez, verifica-se que crianças possuem estoques menores de glicogênio muscular do que adultos, o que os leva a uma depleção mais precoce. É interessante notar que o perfil enzimático de crianças sugere maior utilização de ácidos graxos livres como principal substrato no exercício. Em levantamento bibliográfico realizado por Unnithan e Goulopoulou<sup>41</sup> verificou-se que existem menores níveis musculares de PFK e menor potencial glicolítico em crianças quando comparadas com adolescentes e adultos; em meninas de 11 a 14 anos, foi observado maior nível de atividade enzimática do ciclo do citrato e da DHL do que em adultas. As crianças também apresentaram maiores níveis de glicerol sanguíneo durante exercício



prolongado (30 a 120 min). Os autores sugeriram que o aumento da adrenalina e a maior utilização de ácidos graxos livres podem ser parte de um mecanismo para contrabalançar a hipoglicemia verificada durante o exercício submáximo prolongado em crianças.

Em relação à evolução da potência aeróbia, Tourinho e Tourinho<sup>37</sup> relataram que crianças e adolescentes têm consumo de oxigênio em exercício decrescente com a idade, em ambos os sexos, porém, de forma mais acentuada entre os rapazes. Segundo os autores, o valor esperado para o consumo máximo de oxigênio nessa faixa etária é de 40 ml/kg/min, e ainda, adolescentes podem realizar a mesma tarefa motora com economia de, aproximadamente, 20% no consumo de oxigênio em comparação com as crianças.

## ► Avaliação nutricional

A avaliação e o acompanhamento do crescimento são de fundamental importância para jovens atletas. A avaliação antropométrica é a principal ferramenta para esse acompanhamento. As medidas de peso e estatura permitem o acompanhamento por meio das curvas de crescimento apropriadas para as relações de estatura para a idade (E/I) e peso para a estatura (P/E). O índice de massa corporal (IMC) para idade (IMC/I) é um indicador mais sensível e deve ser incluído na avaliação, sendo considerado o melhor indicador para avaliação dos adolescentes. Segundo o padrão de referência da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicado em 2007, os pontos de corte de IMC/I entre os percentis 85 e 97 correspondem à classificação de sobrepeso, e acima do percentil 97 correspondem à obesidade<sup>42</sup>. Também é importante observar como o jovem segue no seu canal de crescimento<sup>15</sup>, ou seja, como está a inclinação da sua curva de crescimento, reforçando a importância do acompanhamento contínuo.

Entre os jovens desportistas é extremamente relevante a análise da composição corporal para complementar o estudo do estado nutricional. Diversos estudos têm utilizado a pesagem hidrostática, a densitometria óssea de corpo total (absorimetria por raios X de dupla energia [DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*]) e a bioimpedanciometria para determinar a quantidade de massa gorda e massa magra, mas na prática clínica o método mais usado ainda é a aferição de dobras cutâneas<sup>17,43</sup>. É importante que a equação escolhida para a estimativa do percentual de gordura seja apropriada ao grupo avaliado. Para adolescentes (embora não atletas), as equações mais empregadas são as propostas por Slaughter *et al.*<sup>43</sup> e validadas em nosso meio por Guedes<sup>44</sup>. Para essas equações foram considerados sexo, raça (brancos ou negros) e o estágio de maturação sexual (Quadro 44.1).

Para interpretação desses dados, pode-se utilizar o guia de interpretação desenvolvido por Lohman<sup>45</sup> (Quadro 44.2).

Boileau e Horswill<sup>29</sup> resumiram as faixas de percentual de gordura para jovens atletas envolvidos em diferentes modalidades obtidas de estudos que mensuraram a composição corporal por DEXA ou pesagem hidrostática. As faixas indicadas são baseadas nos valores médios relatados  $\pm 1$  desvio padrão. Os autores sugerem que para a utilização dessas faixas deve-se partir de dois pressupostos: que a faixa de percentual de gordura é considerada a mais favorável para atender aos requerimentos fisiológicos e bioquímicos daquele esporte e que refletem as características dos atletas com maior sucesso. Mesmo assim, é fundamental considerar as características individuais. A razão massa corporal magra/estatura (MCM/E) é mais um índice indicado para a comparação entre grupos de diferentes modalidades e gêneros (Quadro 44.3). Em



rapazes, a maior relação MCM/E é encontrada em esportes de potência como levantamento e lançamento de peso ou disco e a menor relação, em corredores<sup>29</sup>.

QUADRO 44.1

Equação para predição da gordura relativa de crianças e adolescentes.

Se somatório de dobras ≤ 35 mm

- Sexo masculino (raça branca):
  - Pré-púberes:  $1,21 (Tr + Se) - 0,008 (Tr + Se)^2 - 1,7$
  - Púberes:  $1,21 (Tr + Se) - 0,008 (Tr + Se)^2 - 3,4$
  - Pós-púberes:  $1,21 (Tr + Se) - 0,008 (Tr + Se)^2 - 5,5$
- Sexo masculino (raça negra):
  - Pré-púberes:  $1,21 (Tr + Se) - 0,008 (Tr + Se)^2 - 3,2$
  - Púberes:  $1,21 (Tr + Se) - 0,008 (Tr + Se)^2 - 5,2$
  - Pós-púberes:  $1,21 (Tr + Se) - 0,008 (Tr + Se)^2 - 6,8$
- Sexo feminino:  $1,33 (Tr + Se) - 0,013 (Tr + Se)^2 - 2,5$

Se somatório de dobras > 35 mm

- Sexo masculino:  $0,783 (Tr + Se) + 1,6$
- Sexo feminino:  $0,546 (Tr + Se) + 9,7$

Pré-púberes: estágios 1 e 2; púberes: estágio 3; pós-púberes: estágios 4 e 5 de Tanner. Se = subescapular; Tr = tríceps. Adaptado de Slaughter et al.<sup>43</sup>.

QUADRO 44.2

Interpretação dos valores de gordura corporal para crianças e adolescentes.

	Meninos	Meninas
Muito baixo	< 5	< 12
Baixo	5 – 10	12 – 15
Ótimo	11 – 20	16 – 25
Moderadamente alto	21 – 25	26 – 30
Alto	26 – 31	31 – 36
Muito alto	> 31	> 36

A avaliação da maturação sexual é essencial ao acompanhamento de adolescentes e pode ser feita por observação visual direta, por profissional treinado, ou por autoavaliação, pelo próprio adolescente<sup>46</sup>, por meio das pranchas de Tanner, que determinam cinco estágios de maturação de mamas para meninas, genitália para meninos e pelos pubianos para ambos os sexos. O estágio 1 representa o pré-puberal, mais próximo das características infantis, e o 5, pós-puberal, mais próximo das características do adulto<sup>47</sup>. De acordo com o estágio puberal, é possível identificar como o adolescente se encontra em relação ao estirão pubertário e, conseqüentemente, qual a conduta nutricional mais adequada a ser tomada. O Quadro 44.4 resume os cinco estágios, de acordo com o critério de Tanner.

De acordo com o estágio puberal, é possível identificar como o adolescente se encontra em relação ao estirão pubertário e, conseqüentemente, qual a conduta nutricional mais adequada a ser tomada.

O estirão pubertário tem duração média de 3 anos e compreende quatro etapas: período de pré-aceleração, aceleração máxima, desaceleração e crescimento final. Nesse período, o crescimento é de aproximadamente 10 cm por ano, e na fase de desaceleração ainda pode ocorrer acréscimo de 5 a 8 cm até a parada total do ganho de estatura<sup>48</sup>. Nas meninas, o início do desenvolvimento do estágio mama 2 (M2) precede o pico da velocidade do crescimento em cerca de 1 ano. A menarca surge geralmente um pouco após 1 ano do pico da velocidade de crescimento e indica que a maior parte do estirão já foi completada. Nos meninos, as alterações na genitália, características do estágio genitália 3 (G3), precedem o pico da velocidade de crescimento em cerca de 1 ano. A obtenção da voz adulta nos meninos, cerca de 1 ano após o pico da velocidade de crescimento, indica que o estirão está quase completo<sup>16</sup>.

**QUADRO 44.3****Perfil de composição corporal de atletas jovens adultos em esportes selecionados.**

<b>Esporte</b>	<b>Homens</b>		<b>Mulheres</b>	
	<b><i>Gordura (%)</i></b>	<b><i>MLG/A</i></b>	<b><i>Gordura (%)</i></b>	<b><i>MLG/A</i></b>
Balé			12 – 22	0,269
<i>Baseball/softball</i>	8 – 15	0,423	14 – 24	0,288
Basquete	7 – 15	0,403	14 – 24	0,299
Ciclismo	8 – 13	0,346		

Futebol americano:				
Zagueiro/receptor	6 – 14	0,433		
<i>Linebackers</i>	10 – 19	0,465		
Atacante	13 – 20	0,512		
Zagueiro/ <i>kicker</i>	9 – 20	0,414		
Ginástica olímpica	4 – 10	0,363	11 – 19	0,285
<i>Hockey</i> , gelo/grama	5 – 14	0,423	14 – 28	0,286
Lacrosse	8 – 17	0,366	14 – 25	0,298
Esqui, nórdico	5 – 9	0,373	14 – 18	0,290
Futebol	5 – 15	0,366	16 – 28	0,288
Natação	6 – 12	0,363	12 – 20	0,280
Tênis	6 – 17	0,364	20 – 24	0,284
Atletismo:				
Saltadores	6 – 11	0,349	10 – 16	0,285
Corredores	4 – 10	0,336	7 – 15	0,251
Velocistas	5 – 14	0,339	7 – 15	0,288
Arremessadores	12 – 21	0,485	19 – 35	0,340
Triatlo	7 – 18	0,359	15 – 18	0,286
Vôlei	7 – 13	0,379	14 – 21	0,324
Levantamento de peso:				
Olímpico	8 – 12	0,458		
Força	8 – 10	0,419	20 – 23	0,343
Luta greco-romana	4 – 12	0,351		

A = altura; MLG = massa corporal livre de gordura. Adaptado de Boileau e Horswill<sup>29</sup>.

A avaliação dietética permite identificar o padrão alimentar, as preferências, as aversões e a disponibilidade de alimentos e horários de consumo. Diferentemente da criança, acredita-se que o adolescente, por volta dos 10 a 12 anos de idade, já seja capaz de dar respostas sobre sua ingestão alimentar, e que por volta dos 12 a 13 anos possa responder sozinho sem que seja necessária a presença de um adulto<sup>49</sup>. Ao se utilizar questionário de frequência alimentar, é importante selecionar instrumento adequado à população-alvo, como o proposto por Villar<sup>50</sup>.

O registro alimentar também pode ser utilizado para adolescentes. Contudo, é importante lembrar que nesse método pode haver modificação do comportamento alimentar durante o período de anotação. Os adolescentes devem ser orientados detalhadamente sobre a forma correta de registro, principalmente quanto ao tamanho das porções e ao método de preparo. Alguns adolescentes podem se sentir inibidos e não aderir ao método corretamente porque apresentam caligrafia feia ou problemas de ortografia. O uso de gravador, modelos ou fotografias de alimentos pode melhorar a precisão das informações obtidas desse grupo etário<sup>51</sup>.

## QUADRO 44.4

### Desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários segundo Tanner.

#### Pelos pubianos para os sexos masculino e feminino

- Estágio 1 – ausência de pelos pubianos
- Estágio 2 – pelos pubianos com distribuição esparsa, pequena quantidade, levemente pigmentados, lisos ou discretamente encaracolados, de cada lado da base do pênis ou ao longo dos grandes lábios
- Estágio 3 – os pelos estendem-se sobre a sínfise púbica e são consideravelmente mais escuros, grossos e comumente mais encaracolados
- Estágio 4 – os pelos têm aspecto adulto, mas cobrem uma área menor do que na maioria dos adultos; não se estendem para a superfície medial das coxas
- Estágio 5 – os pelos estão distribuídos em forma de triângulo invertido nas mulheres; os pelos são adultos em quantidade e aparência, estendendo-se para a face medial das coxas

#### Genitais masculinos

- Estágio 1 – aspecto infantil que persiste do nascimento até o início da puberdade. Durante este período, a genitália aumenta pouco no seu tamanho global, mas há uma pequena mudança na aparência geral
- Estágio 2 – o escroto começa a aumentar e a pele torna-se um pouco avermelhada, com mudança na textura
- Estágio 3 – o pênis aumenta em comprimento e menos em diâmetro; em seguida, há crescimento da bolsa escrotal
- Estágio 4 – os testículos e a bolsa escrotal crescem e o pênis aumenta de tamanho, especialmente em diâmetro
- Estágio 5 – genitália adulta em tamanho e aparência

#### Mamas

- Estágio 1 – persiste o aspecto infantil, com apenas elevação do mamilo
- Estágio 2 – este é o estágio em botão. A mama e o mamilo tornam-se mais salientes e o diâmetro areolar aumenta
- Estágio 3 – a mama e a aréola continuam aumentando, sem delimitar seus contornos
- Estágio 4 – a aréola e o mamilo estão maiores e formam uma saliência secundária na mama
- Estágio 5 – este é o estágio típico do adulto, com suave contorno arredondado da mama, e a saliência secundária do estágio 4 desaparece

## ► Estratégias nutricionais

### ■ Determinação da necessidade energética

A avaliação de características individuais é fundamental para a determinação da necessidade energética e a prescrição dietética em jovens atletas. É indispensável determinar o momento de maturação sexual para prever o estirão pubertário e adequar de forma mais precisa o valor energético da dieta à fase de crescimento<sup>2,6,18</sup>. Devem ser analisadas também as características do treino, como tipo, frequência e ciclos de competições. É importante lembrar que o jovem atleta apresenta demanda energética diferenciada, uma vez que soma o crescimento ao treino.

Petrie *et al.*<sup>52</sup>, em extensa revisão sobre nutrição de atletas adolescentes, identificou um consumo energético extremamente variado de acordo com a modalidade e o sexo: 1.267 kcal/dia em ginastas do sexo feminino com média de idade de 15,8 anos a 3.952 kcal/dia em jogadores de futebol, com média de idade de 17 anos.

Estudos indicam que vários grupos de atletas não alcançam sua recomendação de energia<sup>52-55</sup>. Croll *et al.*<sup>53</sup>, ao avaliarem adolescentes envolvidos em esportes de potência (voleibol, basquetebol, baseball, *softball*, futebol, futebol americano e hóquei no gelo e na grama) e também esportes com componente de peso (dança, ginástica, ioga, patinação no gelo e luta greco-romana), observaram que apenas 22,6 e 18,8%, respectivamente, conseguiram alcançar as recomendações energéticas. Ziegler *et al.*<sup>54</sup> verificaram que patinadores artísticos de elite adolescentes apresentavam consumo médio de energia também inferior à necessidade estimada. No tênis, estudos também indicam achado semelhante<sup>55</sup>. É importante notar que o sub-relato da ingestão energética também é descrito entre atletas<sup>6</sup>.

O cálculo da necessidade energética desse grupo etário pode ser obtido por vários métodos: espirometria para a determinação do consumo de oxigênio, acelerômetro ou, idealmente, a água duplamente marcada. Infelizmente, esses métodos são de pouco acesso para o dia a dia em clínica. Dessa forma, as equações desenvolvidas especificamente para estimar a necessidade energética desse público são bastante úteis. Por exemplo, as propostas pelo Institute of Medicine (IOM) norte-americano em 2002<sup>56</sup> podem ser utilizadas. Essas equações levam em conta o sexo, a idade, o peso, a estatura e o coeficiente de atividade física (AF), que é determinado de acordo com o nível de atividade física (NAF): sedentário, pouco ativo, ativo e muito ativo. Na publicação do IOM foram desenvolvidas tabelas específicas para a determinação do NAF nesse grupo etário a partir de dados obtidos por meio de água duplamente marcada, monitoramento da frequência cardíaca e avaliação do tempo de movimentação/atividade diária. A partir da determinação do NAF é possível, então, encontrar o coeficiente de AF na equação. O NAF médio para crianças de 6 a 18 anos de idade vivendo em ambiente urbano, em cidades industrializadas, é estimado em 1,45 a 2,05. As equações também preveem a adição de calorias para a deposição de energia e garantia do crescimento, sendo esse valor de 20 kcal/dia para crianças de 3 a 8 anos e de 25 kcal/dia para adolescentes de 9 a 18 anos de idade. Essas equações e os coeficientes de AF estão disponíveis nas publicações sobre *dietary reference intakes* do Instituto de Medicina no *site* da National Academy of Sciences ([www.nas.edu](http://www.nas.edu)). Embora não tenham sido desenvolvidas especificamente para atletas, essas equações podem ser adequadas para alguns jovens envolvidos em esportes.

Segundo Spear<sup>2</sup>, adolescentes fisicamente ativos necessitam de 1.500 a 2.000 kcal/dia acima

das *dietary reference intakes*<sup>56</sup>.

Para garantir que a necessidade energética seja alcançada, é fundamental acompanhar o crescimento e a evolução do estado nutricional desses indivíduos. As principais consequências da ingestão energética insuficiente são: retardo da puberdade, baixa estatura, menor formação óssea, maior risco de lesões musculares, menor capacidade de recuperação e desenvolvimento da tríade do atleta<sup>19</sup>.

## ■ Macro e micronutrientes

A avaliação dietética de atletas jovens indica que a ingestão é similar à de não atletas, com excessivo consumo de alimentos com elevado conteúdo de açúcares simples, gorduras, consumo muito baixo de frutas e hortaliças e omissão de algumas refeições, especialmente o café da manhã<sup>58,59</sup>. Além disso, muitas vezes esses atletas não têm tempo suficiente para consumir uma alimentação equilibrada devido a uma agenda repleta de obrigações escolares, atividades extracurriculares (como cursos de idiomas, aulas particulares etc.), consultas médicas e treinamentos (muitas vezes realizados mais de 1 vez/dia) e falta de disponibilidade de alimentos nestas situações.

Segundo a diretriz da American Dietetic Association (ADA)<sup>60,61</sup> para crianças e adolescentes, a ingestão de carboidratos deve representar 50 a 65% do valor energético total, muito semelhante às recomendações das *dietary reference intakes*<sup>56</sup> propostas pelo IOM, de 45 a 65% para não atletas, e o consumo de açúcar de adição deve ser inferior a 25% do total energético consumido. No entanto, para garantir uma recomendação mais individualizada, Spear<sup>2</sup> sugeriu valores de carboidrato (CHO) em g/kg/dia de acordo com a intensidade do exercício e o momento de ingestão. A autora sugeriu o consumo de 3 a 5 g de CHO/kg/dia para jovens participando de treinos leves e de 5 a 8 g de CHO/kg/dia quando participam de treino moderado a pesado.

As proteínas devem contribuir com 10 a 15% das calorias segundo a ADA<sup>60,61</sup>. É interessante observar que nas novas recomendações para a população não esportista, o IOM<sup>56</sup> recomenda de 10 a 35%. Em relação às recomendações em gramas por quilograma de peso não existe consenso, e a maioria dos autores sugere entre 1 e 2 g/kg<sup>52,56,62</sup>. Spear<sup>2</sup> sugeriu que a necessidade proteica seja maior para aqueles indivíduos que apresentem estado de maturação sexual mais adiantado, devido ao aumento dos níveis hormonais e consequente capacidade de aquisição de massa muscular. A autora ainda sugere não haver necessidade de consumo superior a 1,5 g/kg/dia de proteínas, mesmo durante o estirão. O mais importante é garantir que a proteína será utilizada para o crescimento, ou seja, deve haver equilíbrio entre a ingestão de proteína e a energia, principalmente proveniente dos carboidratos<sup>52</sup>.

Em geral, devido à supervalorização de alimentos proteicos<sup>14</sup>, as recomendações são facilmente alcançadas e é comum que a ingestão seja acima do ideal. Por exemplo, Petrie *et al.*<sup>52</sup>, em revisão sobre os hábitos alimentares de atletas de várias modalidades, identificou consumo proteico variando de 0,96 g/kg (entre lutadores greco-romanos de 16 anos de idade) até 2,32 g/kg (entre nadadores de 11 anos).

Apesar da maior utilização de gordura durante o exercício, não se recomenda que a ingestão dietética deste nutriente seja superior a 30% do valor calórico total. A quantidade de lipídios recomendada deve completar as necessidades energéticas após o cálculo das proteínas e dos carboidratos. Deve-se atentar para o equilíbrio entre os ácidos graxos saturados, poli e



monoinsaturados. Os ácidos graxos essenciais devem estar presentes em quantidades adequadas (ingestão adequada de ácido linoleico: adolescentes de 9 a 13 anos: 12 g/dia; de 14 a 18 anos: 16 g/dia; ácido linolênico) com objetivo de garantir a relação ômega-6:ômega-3 harmônica (de 5:1 até 10:1)<sup>56</sup>.

Entre atletas que seguem dietas restritas, é comum haver consumo de baixo conteúdo energético decorrente da diminuição da ingestão de lipídios. Dietas com conteúdo inferior a 15% de lipídios em relação ao total energético podem limitar o desempenho por retardar a reposição de triglicerídios intramusculares, também usados como substrato, e prover baixo conteúdo de vitaminas lipossolúveis e carotenoides<sup>2</sup>.

Não existem recomendações específicas de micronutrientes para jovens esportistas, de forma que esperamos que alcancem pelo menos as recomendações mais recentes propostas para a população geral<sup>52</sup>. De maneira geral, acredita-se que quando há ingestão energética e proteica adequada, possivelmente não ocorrerão inadequações no consumo desses micro-nutrientes. No entanto, devemos estar atentos a situações especiais, como crianças seletivas, as que seguem uma dieta com baixo conteúdo calórico ou da moda, vegetarianos e aquelas com alimentação irregular, com problemas de horários e disponibilidade de alimentos. Dos micronutrientes, o cálcio e o ferro merecem atenção especial.

O consumo adequado de cálcio é importante para os atletas em crescimento, para diminuir as fraturas de estresse e, mais tarde, o risco de desenvolverem osteoporose, uma vez que uma das estratégias para que isso ocorra é otimizar a formação óssea. Ainda que não haja consenso quanto às recomendações, alguns grupos sugerem que adolescentes devem consumir 1.300 mg/dia, valor maior que os previamente estabelecidos, tanto para meninos quanto para meninas<sup>63</sup>. Vários estudos com crianças sedentárias e atletas indicam que a maioria não alcança essas recomendações. Por exemplo, nos EUA, um estudo indicou que apenas 32% dos meninos e 12% das meninas atingiam a recomendação de cálcio. Entre atletas, a ingestão é bastante variada. No seu artigo de revisão, Petrie *et al.*<sup>52</sup> encontraram valores de 431 mg de cálcio/dia para lutadores de caratê e 1.737 mg de cálcio/dia para jogadores de futebol americano.

Além da ingestão de cálcio, esses atletas apresentam uma vantagem: já está amplamente demonstrado na literatura que o exercício físico com impacto ou com resistência afeta positivamente a massa óssea<sup>30,64,65</sup>. O efeito se deve ao aumento da massa magra e estímulo dos osteoblastos. Porém, não está claro o quanto de impacto, duração e frequência. Se há este efeito, poderiam jovens atletas consumir quantidades menores de cálcio? Quanto seria necessário de cálcio e exercício para uma massa óssea ótima? Faltam estudos que avaliem a relação entre cálcio, atividade física e massa óssea. Vale lembrar que as recomendações atuais não levam em consideração a prática de exercícios<sup>56</sup>.

Ainda, embora esteja clara a importância do cálcio na formação do osso, outros nutrientes são essenciais e devem ser consumidos em quantidades adequadas para garantir que o seu aproveitamento seja eficiente. Ressalta-se a importância das vitaminas D, K e C, além de outros nutrientes como fósforo, magnésio, boro e potássio<sup>66</sup>. Outros fatores dietéticos podem afetar negativamente o aproveitamento do cálcio, tanto em termos de biodisponibilidade como de excreção, tais como fitatos, oxalatos, cafeína e ferro, ou por efeito direto nas células ósseas, como no caso da vitamina A, cujo consumo excessivo foi relacionado ao aumento de fraturas<sup>66</sup>. O consumo proteico merece especial atenção. Quando insuficiente, está relacionado à recuperação mais lenta de fraturas; por outro lado, quando elevado, há evidências de que o excesso de proteína

pode afetar negativamente a saúde óssea, por meio do aumento da carga ácida renal e maior perda renal de cálcio<sup>67</sup>. Dawson-Hughes e Harris<sup>68</sup> sugeriram que esse efeito é mais evidente quando o consumo excessivo de proteína está associado ao baixo consumo de cálcio. O consumo excessivo de sal também produz aumento da excreção urinária de cálcio, decorrente do efeito do sódio e do cloro<sup>69,70</sup>.

O ferro também merece mais atenção no período pubertário, uma vez que durante a adolescência a demanda deste nutriente é maior devido à expansão do volume sanguíneo total e do *pool* de ferro<sup>71</sup>. Esse aumento está relacionado a maior hemodiluição por aumento de massa muscular inerente ao crescimento, e nas meninas devido também às perdas menstruais. Para os atletas, há perdas relacionadas a exercício, através do suor e da hemólise de impacto. Além disso, atletas com restrição alimentar podem consumir baixas quantidades desse mineral. Estudos indicam que a depleção de ferro progride durante a temporada, e o controle deve ser cuidadoso<sup>41</sup>.

## ■ Hidratação

A hidratação é sempre um desafio para a orientação de atletas jovens. Com a prática de exercício há grande produção de calor e a sudorese é o principal mecanismo de resfriamento do corpo. Exercícios realizados em situações de calor e umidade aumentam ainda mais os riscos de desidratação<sup>40,72</sup>.

As necessidades de água e eletrólitos para adultos estão bem documentadas na literatura, mas existem menos informações sobre estas necessidades para crianças, para as quais diversos fatores contribuem para um elevado risco de desidratação:

- Quanto mais jovem a criança, maior é a superfície corporal em relação à massa corporal e, conseqüentemente, maior o ganho de calor interno e mais rápido o desenvolvimento da desidratação
- Crianças produzem mais calor e, no entanto, menos suor, embora tenham maior número de glândulas sudoríparas por unidade de área de pele<sup>41</sup>
- Crianças apresentam perda de eletrólitos no suor diferente da dos adultos (maior quantidade de cloro e sódio), porém, ainda não existem recomendações específicas de estratégias para utilização de eletrólitos para esse grupo etário.

É descrita na literatura uma variação bastante ampla da taxa de sudorese em jovens atletas, de 510 ml/h em triatletas até 2,5 l/h em tenistas<sup>52,73</sup>. Assim, é importante avaliar individualmente as necessidades dos atletas.

Alguns pontos são fundamentais para garantir maior ingestão, como sabor, baixa temperatura (10°C) e presença de sódio, que estimula os osmorreceptores e, conseqüentemente, a sede<sup>9,72</sup>.

A adição de carboidratos à bebida de hidratação é uma estratégia interessante. Tanto a glicose isolada quanto a glicose acrescida de frutose resultaram em melhor desempenho, observado em estudos que indicaram que as crianças oxidam mais carboidratos exógenos durante o exercício<sup>74,75</sup>. Riddel *et al.*<sup>75</sup> verificaram que a utilização de glicose e frutose durante 90 min de exercício submáximo (ciclismo a 55% do VO<sub>2</sub> máx) em rapazes de 10 a 14 anos de idade contribuiu com cerca de 16% do fornecimento total de energia para o exercício, sugerindo economia de glicogênio e gordura.

A presença de carboidrato e eletrólitos também afeta positivamente a quantidade ingerida. Rivera-Brown *et al.*<sup>72</sup>, ao estudarem adolescentes com média de idade de 13 anos, verificaram que quando oferecida uma bebida, com adição de carboidrato e sódio, o consumo aumentou 32% quando comparado com a ingestão de apenas água, devido à melhor palatabilidade.

As principais estratégias são:

- Sempre ter água disponível
- Beber, aproximadamente a cada 15 min, cerca de 140 mL, o que pode ser limitado pelas próprias características dos esportes
- Aprender a beber sem ter sede, dentro de esquema previamente treinado e individualizado, de acordo com estudo da perda média de suor em treinos e competições
- Contar com o apoio dos pais e técnicos para motivar a ingestão e garantir oportunidade
- Garantir estratégia de reidratação adequada ao término do exercício. Uma boa técnica é ensinar a avaliar a cor da urina e a controlar o peso antes e depois do treino/competição. Procurar consumir cerca de 150% das perdas nas horas subsequentes<sup>9</sup>.

Durante o exercício há redução do fluxo de saliva, rica em imunoglobulina A (IgA), lisozima e  $\alpha$ -amilase, todas substâncias com potencial antimicrobiano. A hidratação é uma estratégia importante para manter a taxa de fluxo salivar e prevenir a desidratação, que é também um fator que estimula a resposta hormonal ao estresse<sup>76</sup>.

## ► Situações específicas

### ■ Uso de suplemento

Durante o exercício, o organismo passa por várias situações metabólicas importantes, como aumento da geração de radicais livres, modificações nos parâmetros imunológicos e hormonais, aumento da permeabilidade intestinal induzida pela hipertermia e exposição a várias substâncias xenobióticas, tais como poluentes ambientais, ftalatos das embalagens plásticas e aditivos alimentares adicionados aos suplementos<sup>77,78</sup>. Esses aspectos devem ser avaliados cuidadosamente porque é comum que a alimentação de jovens, independentemente da prática de exercícios, seja pobre em substâncias antioxidantes pela restrição ao consumo de hortaliças, frutas e grãos integrais<sup>58,59</sup> e rica em alimentos que podem exacerbar o processo de disbiose, imunossupressão e estresse oxidativo, levando o jovem atleta à queda do rendimento e a manifestações patológicas.

Não há estudos sobre o benefício de suplementos para crianças e adolescentes, nem sobre sua ação ergogênica e mesmo quais seus efeitos a longo prazo no crescimento. Por outro lado, vários estudos indicam que é comum o consumo dessas substâncias entre os jovens atletas<sup>79</sup>. É importante ressaltar o estudo do Comitê Olímpico Internacional (COI)<sup>80</sup>, que encontrou substâncias não declaradas no rótulo, muitas vezes anabolizantes.

Diversos autores comprovam o uso de suplementos por esse grupo, sendo unânime a advertência quanto aos riscos que tal prática oferece à saúde<sup>81-83</sup> quando o consumo não tem orientação de profissional capacitado e, principalmente, quando abrange diversas substâncias ilícitas, tais como estimulantes, narcóticos, esteroides anabólicos, betabloqueadores, diuréticos e

hormônios<sup>2</sup>. Pesquisas mostram a utilização de suplementos por 62% dos atletas adolescentes entrevistados<sup>83</sup>.

Em algumas situações a utilização de suplementos alimentares pode ser uma estratégia útil: 1) para suprir a necessidade de micronutrientes, no caso de crianças que apresentem dieta inadequada; 2) para atingir a demanda energética, no caso de jovens atletas que necessitem de alto consumo de calorias (principalmente quando superior a 5.000 kcal); 3) para promover um aporte adequado de carboidratos durante treinos e competições e 4) para suprir a necessidade proteica de crianças que consomem quantidades insuficientes como, por exemplo, os vegetarianos restritos. É essencial que seja realizada avaliação individualizada para a definição da melhor estratégia a ser indicada.

## ■ Período competitivo

Estratégias específicas para a competição devem sempre ser testadas no período de treino. Os principais objetivos no período que compreende a ingestão imediatamente antes, durante e imediatamente depois da competição são: garantir os depósitos de glicogênio, proporcionar carboidratos em quantidade suficiente para retardar o aparecimento da fadiga, manter um bom estado de hidratação, evitar alterações gástricas e evitar a fome<sup>60,61,79</sup>. Contudo, muitas das estratégias nutricionais atuais são adaptadas dos estudos com adultos. Spear<sup>2</sup> sugeriu consumo de 8 a 9 g de CHO/kg nas 24 a 48 h que precedem o evento esportivo e um padrão de ingestão de lanches e refeições de acordo com o momento do período pré-competitivo:

- Pequenas refeições (lanches) consumidos 30 min a 1 h antes do esforço físico, fornecendo 15 a 20% de carboidratos e menos de 5% de lipídios
- Duas a 4 h antes do evento podem ser consumidas refeições leves contendo 30 a 40 g de CHO e 5 a 15% de lipídios
- Refeições com volumes normais podem ser consumidas 4 a 5 h antes do evento e oferecer 50 a 60 g de CHO e 15 a 25% de gordura.

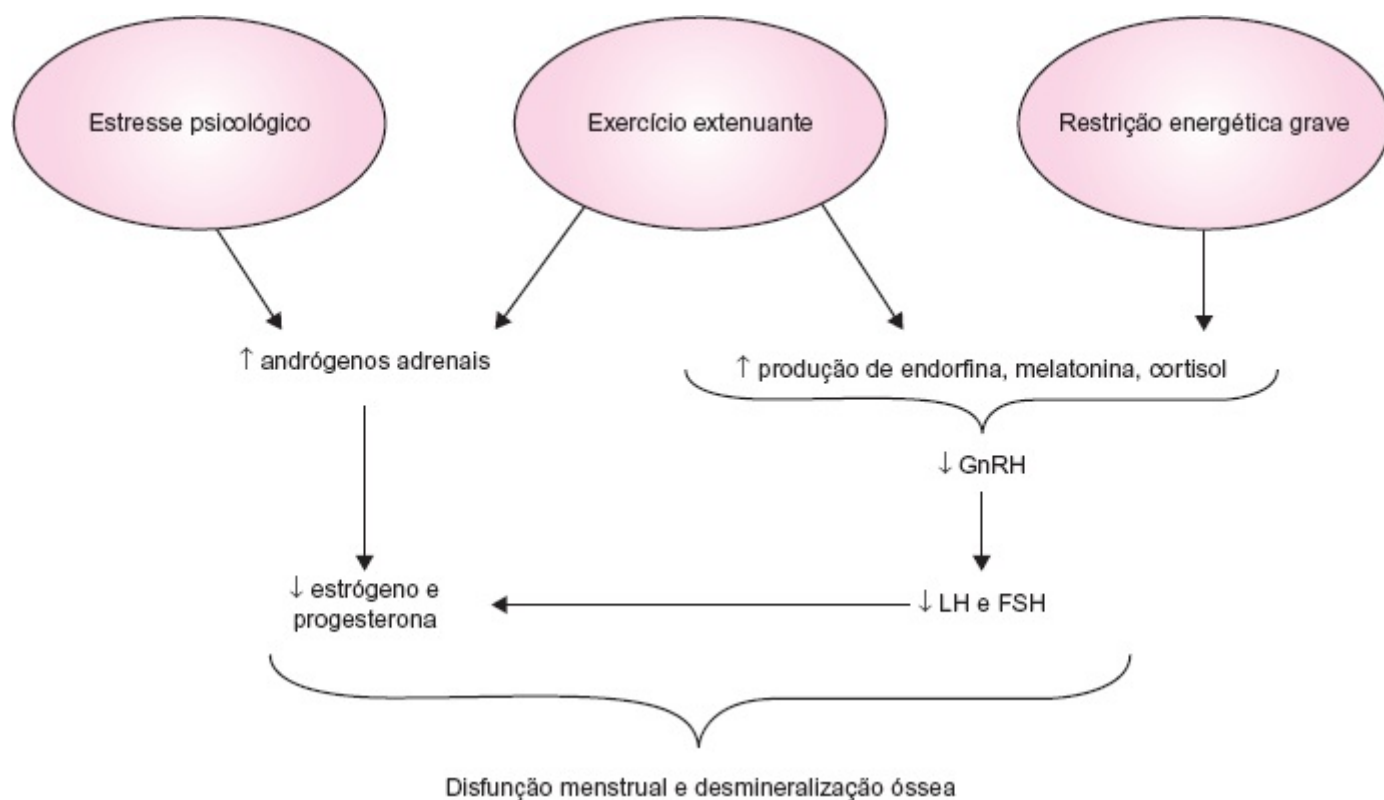
No período de recuperação, com o objetivo de recuperação dos estoques de glicogênio muscular, a autora<sup>2</sup> sugeriu o consumo de aproximadamente 1,7 g de CHO/kg 2 a 3 h após a finalização da competição.

## ■ Tríade da mulher atleta

Nos vários esportes nos quais há um componente estético, como em ginástica, patinação artística, nado sincronizado, ou quando há um peso de categoria a ser alcançado, como nas lutas em geral, é comum que os atletas sigam dietas restritivas com conteúdo insuficiente de energia. A ingestão inadequada associada ao elevado gasto energético do treinamento pode provocar redução do peso e do percentual de gordura, que desencadeia alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com consequente redução na produção de hormônios, principalmente hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) e estrógeno. Isso leva ao aparecimento dos sintomas que caracterizam a tríade: 1) alterações hormonais, caracterizadas por ciclos anovulatórios, oligomenorreia ou amenorreia primária ou secundária; 2) distúrbios alimentares; 3) perda óssea, reflexo das

alterações hormonais<sup>13,84,85</sup>. É interessante observar que a perda óssea pode estar relacionada tanto à redução da produção dos hormônios sexuais como também ao aumento da secreção das citocinas pró-inflamatórias, estimulada pelo excesso de exercício (aumento do estresse oxidativo, lesões musculares)<sup>86,87</sup>. As alterações decorrentes da tríade da mulher atleta estão sumarizadas na Figura 44.1.

As disfunções menstruais incluem distúrbios ovulatórios subclínicos, tais como deficiência da fase lútea e anovulação, além de distúrbios clínicos como oligomenorreia e amenorreia, cuja incidência entre atletas é relatada como sendo de 10 a 40% e como 2 a 5% entre não atletas. Essas atletas apresentam maior risco de fraturas por estresse, problemas de hipotermia, distúrbios alimentares (anorexia e bulimia) e, a longo prazo, infertilidade, alteração da função imunológica e osteoporose<sup>20,51</sup>. A prevalência de anorexia entre mulheres é de 0,7%, enquanto entre as bailarinas varia de 5 a 22%<sup>88</sup>. Entre os garotos, identificou-se a vigorexia ou “complexo de Apolo”, semelhante à anorexia, há um distúrbio de percepção corporal no qual os garotos nunca se percebem fortes e praticam esportes descontroladamente e/ou ingerem substâncias anabolizantes com o objetivo de aumentar sua massa magra a qualquer custo<sup>89</sup>.



**Figura 44.1** Tríade da mulher atleta. FSH = hormônio foliculoestimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante.

## ■ Overtraining, inflamação e estresse oxidativo

A prática excessiva de exercício cada vez mais frequente entre crianças e adolescentes torna estes um público sujeito ao desenvolvimento da síndrome de *overtraining*, com impacto negativo sobre o crescimento e a saúde. A síndrome do *overtraining*, segundo Rogero *et al.*<sup>90</sup>, representa “o excesso de treinamento capaz de promover diferentes sintomas indesejados, principalmente a queda do desempenho”. O risco de desenvolver a síndrome fica iminente quando a intensidade e o volume dos treinos são aumentados rapidamente e os períodos de recuperação são inadequados. A

fadiga e o desempenho subótimo são sinais importantes, principalmente quando persistem mais de 2 semanas, apesar do descanso completo. Outros sinais podem estar associados, como alterações de humor/personalidade, falta de entusiasmo para participar de treinos e competições, alterações do apetite, dificuldade em completar tarefas rotineiras de maneira adequada, dor nas articulações, elevação da frequência cardíaca em repouso e modificações de indicadores bioquímicos e imunológicos<sup>91,92</sup> (Figura 44.2).

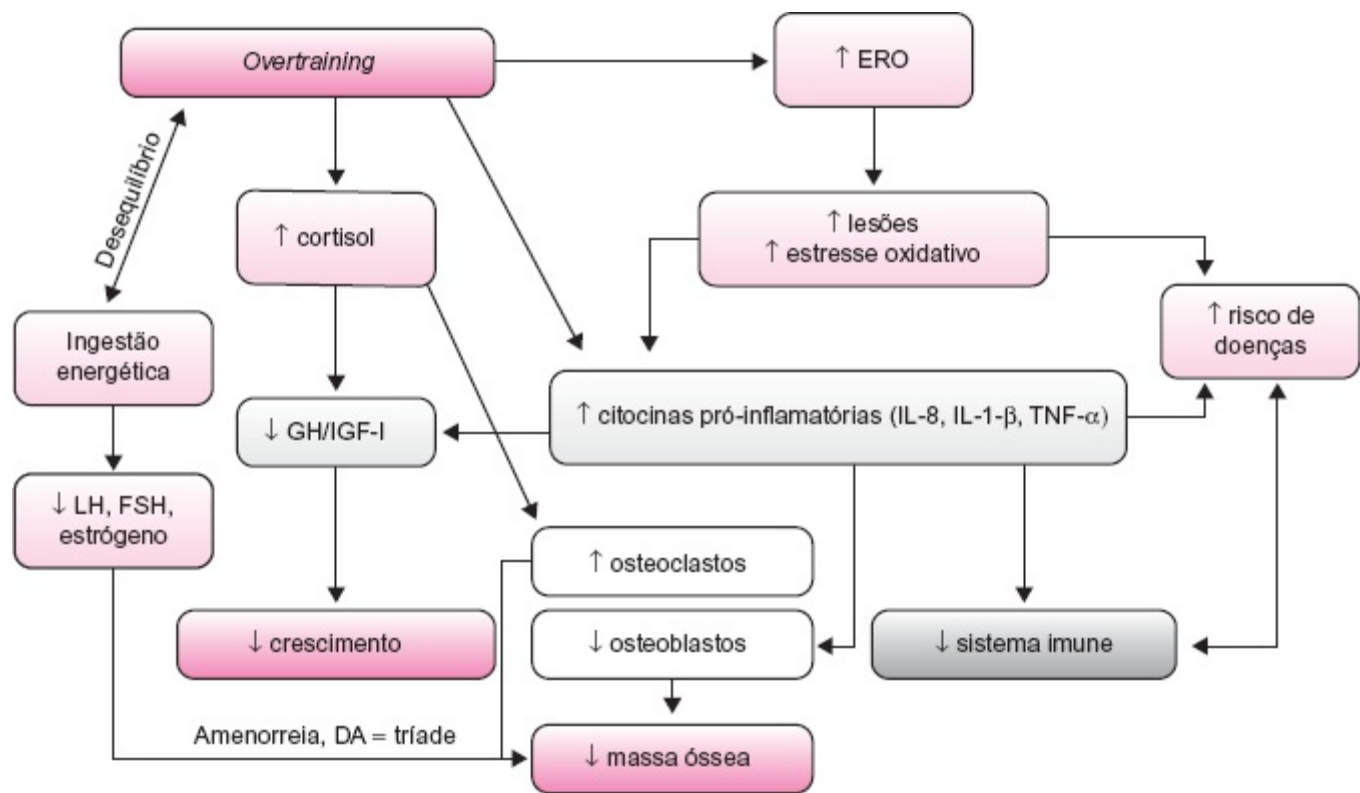
Os jovens atletas mais suscetíveis ao desenvolvimento da síndrome de *overtraining* são os que: treinam sem adequar os períodos de recuperação/descanso; apresentam nutrição inadequada, treino pesado ou monótono; participam de esportes individuais; e os que treinam excessivamente após a recuperação de uma lesão. A suscetibilidade pode aumentar com o estresse social e acadêmico, além de fatores psicológicos como perfeccionismo, pressão por resultados e traços de personalidade compulsiva<sup>93</sup>.

Teeple *et al.*<sup>91</sup> sugeriram que condições não médicas devem ser investigadas inicialmente, tais como sono insuficiente e *overreaching* (situação de sobrecarga de treino [intencional ou não] com sintomas similares aos de *overtraining*, mas que se resolvem com 48 a 72 h de repouso). Ainda sugerem que devem ser afastadas outras causas, como infecção crônica, carências nutricionais (p. ex., anemia), asma, diabetes, alterações da tireoide e problemas psiquiátricos (p. ex., depressão, distúrbios alimentares).

Embora não existam exames específicos que possam determinar a síndrome, vários indicadores bioquímicos e imunológicos podem se apresentar alterados, e dentre eles estão: redução de hemoglobina, ferro sérico e ferritina; equilíbrio nitrogenado negativo; aumento da concentração plasmática de ureia; aumento da produção de ácido úrico; redução na produção de glutamina; redução da razão testosterona livre:cortisol superior a 30%; depleção de minerais (p. ex., zinco, manganês, selênio, cobre); aumento da suscetibilidade e gravidade de infecções virais e bacterianas; redução da função de neutrófilos, da contagem total de linfócitos e da produção de imunoglobulinas; aumento ou redução da frequência cardíaca<sup>92,93</sup>.

O excesso de treinamento leva, inicialmente, ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias que inibem a ação anabólica do eixo GH/IGF-I, com consequente desenvolvimento de um estado de resistência ao GH e supressão da produção de IGF-I<sup>34</sup>. Tais características são normalmente encontradas em situação de atividade catabólica. Esse efeito é observado em estudos que usaram protocolos tanto de exercício agudo quanto períodos mais longos de treinamento<sup>35,94</sup>. Por exemplo, estudo de Nemet *et al.*<sup>34</sup> encontrou efeito negativo no eixo GH/IGF-I decorrente de 90 min diários de treinamento de *wrestling* por 5 semanas.





**Figura 44.2** Efeitos do *overtraining*. DA = distúrbios alimentares; ERO = espécies reativas de oxigênio; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH/IGF-I = eixo hormônio do crescimento/fator de crescimento similar à insulina I; IL = interleucina; LH = hormônio luteinizante; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa.

As citocinas pró-inflamatórias são produzidas em resposta à lesão tecidual e adaptativa ao exercício. Os mecanismos que explicam sua ação na inibição do IGF-I envolvem a depressão da expressão genética de receptores de GH, inibição da produção de IGF-I e estímulo da produção da proteína ligadora 2 de fator de crescimento similar à insulina (IGFBP-2, *insulin-like growth factor binding protein 2*), que inibe o efeito anabólico do IGF-I<sup>34</sup>.

Scheett *et al.*<sup>35</sup> sugeriram que se a adaptação ao treino for adequada, as citocinas pró-inflamatórias diminuirão, com consequente redução da supressão do IGF-I. Um rebote no eixo GH/IGF-I pode ocorrer e, eventualmente, o IGF-I exceder os valores pré-treino. Com base nesse modelo, jovens com melhor condição física (treinados) originariam menor ativação das citocinas pró-inflamatórias do que jovens com pior condição física. Os autores ainda indicaram que alguns mecanismos compensatórios podem estar presentes, como maior proteólise da IGFBP-3, responsável por > 90% da ligação do IGF-I, mantendo, assim, níveis circulantes de IGF-I livre (mais biologicamente ativo) mais elevados e aumento da IL-1ra, que antagoniza o efeito da IL-6<sup>35</sup>. As citocinas pró-inflamatórias produzidas agem na regulação dos osteoclastos, as principais células envolvidas na reabsorção óssea.

Ocorre aumento do cortisol, associado aos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, também em resposta ao *overtraining*, o que acarreta inibição do eixo GH/IGF-I, podendo afetar negativamente o crescimento linear, situação exacerbada pelo consumo energético insuficiente<sup>35,91</sup>. A osteoclastogênese é exacerbada por supressão do eixo GH/IGF-I e aumento dos níveis de cortisol, cuja produção também está aumentada em situações de *overtraining*<sup>92</sup>.

A ingestão energética é um importante modulador das modificações que o exercício intenso pode causar no eixo GH/IGF-I – o déficit energético exacerba os efeitos negativos<sup>95</sup>.

O excesso de exercício também aumenta o risco de estresse oxidativo, que representa um

desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO)/radicais livres e as defesas antioxidantes. O fluxo de oxigênio aumenta em até 100 vezes durante o exercício intenso e cerca de 4% desse volume é desviado para a produção de radicais livres. Há evidências de que em crianças existe um fluxo maior de oxigênio para os músculos em atividade, quando se exercitam, em comparação com adultos<sup>3</sup>.

A ativação dos leucócitos, principalmente o aumento dos neutrófilos circulantes, em resposta ao exercício, também é importante fonte de ERO, além de serem produzidos pela via da xantina oxidase, catecolaminas e também pelo metabolismo das prostaglandinas. Os neutrófilos contêm grande quantidade de enzimas oxidativas, tais como a mieloperoxidase e a elastase, que estão relacionadas à capacidade de defesa dessas células contra bactérias e outros agentes. Durante o exercício, estes migram de regiões periféricas (p. ex., pulmões) para a circulação central e o músculo esquelético ativo, causando dano às membranas celulares, peroxidação lipídica e hemólise<sup>3,96</sup>. Estudo com adolescentes (12 a 16 anos de idade) treinando 20 h de natação por semana mostrou aumento dos níveis plasmáticos de produtos da ativação dos leucócitos, maior estresse oxidativo e aumento do dano de células vermelhas, sugerindo envelhecimento e remoção precoce destas, em comparação com o grupo-controle, cuja atividade física se limitava às aulas de educação física (2 a 4 h/semana). Nesse estudo<sup>97</sup> também foram avaliados marcadores do perfil lipídico e, curiosamente, os resultados foram contraditórios – embora para os dois grupos os valores estivessem dentro das faixas de normalidade, os nadadores mostraram modificações de risco, tais como aumento significativo do colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*) e redução da apolipoproteína A1 (ApoA1). Ao mesmo tempo, os nadadores apresentaram valor significativamente menor de ApoB e tendência à elevação dos valores de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*) e redução dos triglicerídeos. Os autores sugeriram que se deve tentar encontrar o limiar de intensidade, a frequência e o volume de exercício que garantam os benefícios à saúde, ao mesmo tempo em que efeitos deletérios, que possam ser gatilhos de desencadeamento de doenças crônicas, sejam modulados.

As enzimas, mais o superóxido produzido por esses neutrófilos, mantêm-se mesmo após a normalização do fluxo mitocondrial de O<sub>2</sub>, tornando-se assim as principais substâncias envolvidas na produção do estresse oxidativo pós-exercício<sup>3</sup>. Esse efeito, primeiramente descrito em adultos, também é observado em crianças. Revisão de Cooper *et al.*<sup>3</sup> relata aumento de neutrófilos induzido pelo exercício em crianças e adolescentes (variação de 9 a 18 anos de idade), de ambos os sexos e praticantes de diversas modalidades (polo aquático, *cross-country*, luta greco-romana, ciclismo e futebol).

O estresse oxidativo e o processo inflamatório provocam alterações no sistema imune, traduzidas em manifestações agudas, tais como aumentos das infecções do trato respiratório, assim como manifestações metabólicas (alterações no perfil lipídico)<sup>97</sup>, que podem representar um gatilho para o desenvolvimento de futuras doenças crônicas não transmissíveis.

Para evitar essa situação, é fundamental adotar medidas em relação à prática do exercício: garantir o repouso semanal, evitar treinos de muita intensidade ou longa duração, participação em uma única atividade ou monotonia no movimento realizado. O consumo de carboidratos durante e após o treino atenua as modificações nos neutrófilos, linfócitos e células *natural killer* (NK) provocadas pelo exercício<sup>98</sup>. Tal efeito foi verificado por Timmons<sup>98</sup>, em estudo que avaliou o efeito de bebida com carboidrato e eletrólito (6% de carboidrato) ou água flavorizada, oferecida antes ou durante o exercício, nos marcadores imunológicos de meninos com média de 9,8 anos de

idade.

Tem-se sugerido o equilíbrio entre os ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 como uma das estratégias para modular processos inflamatórios em diversas doenças e também no esporte<sup>99</sup>. Estudos recentes têm investigado o papel de alimentos ricos em ingredientes funcionais (suco de frutas vermelhas – *blueberry* e *chokeberry*, chá-verde, probióticos, chocolate) em *performance*, modulação do estresse oxidativo e do sistema imune, porém, a maioria dos estudos foi realizada com adultos<sup>100</sup>. Outra área que tem despertado interesse é a do uso de probióticos, principalmente pelo possível benefício imunológico<sup>101</sup>.

## ► Considerações finais e recomendações

O equilíbrio energético deve se manter positivo para garantir o crescimento adequado e o desempenho esportivo. O acompanhamento periódico de crescimento linear, ganho ponderal e modificações da composição corporal é essencial para verificar se a demanda energética está sendo atendida<sup>2,6,102</sup>. O papel dos micronutrientes em produção de energia, redução do dano oxidativo e manutenção de hemoglobina, massa óssea e função imune é amplamente conhecido, e atletas, para a manutenção de sua função imune, devem adotar uma alimentação equilibrada<sup>24,31,79</sup>.

Crianças atletas necessitam de grande apoio de seus familiares e dos técnicos<sup>12,14,79</sup>. Informações nutricionais e disponibilidade de alimentos adequados são fundamentais para que as recomendações nutricionais sejam alcançadas adequadamente para garantir a manutenção da saúde, o potencial de crescimento e o bom desempenho esportivo. Cabe ao nutricionista prover as ferramentas para que a seleção alimentar seja sempre a mais adequada.

## ► Referências bibliográficas

1. Lou JE, Ganley TJ, Flynn JM. Exercise and children's health. Curr Sports Med Reports. 2002;1:349-53.
2. Spear B. Sports Nutrition. In: Stang J, Story M. Guidelines for adolescent nutrition services. Minneapolis: Center for Leadership Education, and Training in Maternal Child Nutrition, Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota; 2005 (p. 199-208).
3. Cooper DM, Nemet D, Galassetti P. Exercise, stress and inflammation in the growing child: from the bench to the playground. Curr Opin Pediatr. 2006;16:286-92.
4. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross sectional study (The European Youth Heart Study). Lancet. 2006;299-304.
5. Committee on Sport Medicine and Fitness. Triathlon participation by children and adolescents. Pediatrics. 1996;98(3):511-2.
6. Thompson JL. Energy balance in young athletes. Int J of Sport Nutr. 1998;8:160-74.
7. Damsgaard R, Bencke J, Mathiesen J et al. Body composition and pubertal development of children in competitive sports. Scand J Med Sci Sports. 2001;11:54-60.
8. Malina RM. Physical activity and training: effects on stature and the adolescent growth spurt. Med Sci Sports Exerc. 1994;26:759-66.
9. Bar-Or O. Nutrition for child and adolescent athletes. Gatorade Sports Science Exchange. 2000;13(2). Disponível em <http://www.gssiweb.com>. Acesso em 27/12/2006.
10. Wessiger E, Housh TJ, Johnson GO. Coaches' attitudes knowledge and practices concerning weight loss behaviors in high school wrestling. Pediatr Exerc Sci. 1993;5:145-50.
11. Fogelholm GM, Koskinen R, Laakso J, Rakinen T, Ruokenen I. Gradual and rapid weight loss: effects on

- nutrition and performance in male athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:371-6.
12. Portella DL. A influência dos pais no rendimento da criança em competição. *Revista Digital – Buenos Aires.* 2003;8(57). Disponível em <http://www.efdeportes.com>. Acesso em 2/1/2007.
  13. Sundgot-Borgen J. Eating disorder, energy intake, training volume, and menstrual function in high-level modern rhythmic gymnasts. *Int J Sports Nutr.* 1996;6(2):100-9.
  14. Juzwiak CR, Ancona Lopez F. Evaluation of nutrition knowledge and dietary recommendations by coaches of adolescent Brazilian athletes. *Int J Sports Nutr Exerc Metabol.* 2004;14:222-35.
  15. Kuczmarski RG, Ogden CL, Grummer-Strawn LM et al. CDC Growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; n. 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 2000.
  16. World Health Organization (WHO). Adolescents. In: WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry – report of a WHO expert committee. Technical Report Series. 1995;854:263-311.
  17. Rolland-Cachera MF. Body composition during adolescence. Methods, limitations, and determinants. *Horm Res.* 1993;39(suppl3):25-40.
  18. Malina RM. Growth, maturation, and performance. In: Garret Jr WE, Kirkendall DT. Exercise and sport science. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2000 (Cap. 29).
  19. Silva CC, Goldberg TBL, Teixeira AS et al. O exercício físico potencializa ou compromete o crescimento longitudinal de crianças e adolescentes? *Rev Bras Med Esporte.* 2004;10(6):520-4.
  20. Rogol AD, Clarck PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(suppl):521S-8S.
  21. Roemmich JN, Richmond EJ, Rogo AD. Consequences of sport training during puberty. *J Endocrinol Invest.* 2001;20:708-15.
  22. Georgopoulos NA, Markou KB, Theodoropoulou A et al. Height velocity and skeletal maturation in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5159-64.
  23. Theintz GE. Endocrine adaptation to intensive physical training during growth. *Clin Endocrinol.* 1994;41:267-72.
  24. Meredith D. Teen health, food and exercise. *Ann Rev Public Health.* 1991;12: 309-33.
  25. Claessens AL, Malina RM, Lefevre J, et al. Growth and menarcheal status of elite female gymnasts. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24:755-63.
  26. Baxter-Jones ADG, Helms P, Baines-Preece J et al. Menarche in intensively trained gymnasts, swimmers and tennis players. *Ann Hum Biol.* 1994;21:407-15.
  27. Klentrou P, Plyley M. Onset of puberty, menstrual frequency, and body fat in elite rhythmic gymnasts compared with normal controls. *Br J Sports Med.* 2003;37:490-4.
  28. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science.* 1974;185:949-51.
  29. Boileau RA, Horswill CA. Body composition in sports: measurement and applications for weight loss and gain. In: Garret Jr WE, Kirkendall DT. Exercise and sport science. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2000 (Cap. 22).
  30. Vicente-Rodriguez G. Exercise affects bone development during growth? *Sports Med.* 2006;36(7):561-9.
  31. Barr SI, MacKay HA. Nutrition, exercise, and bone status in youth. *Int J Sports Nutr.* 1998;8:124-42.
  32. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H, Sievänen H et al. Good maintenance of exercise-induced bone gain with decreased training of female tennis and squash players: a prospective 5-year follow-up study of young and old starters and controls. *J Bone Min Res.* 2001;16(2):195-201.
  33. Krebs NF. Bioavailability of dietary supplements and impact of physiologic states: infants, children and adolescents. *J Nutr.* 2001;131(Suppl. 4):1351S-54S.
  34. Nemet D, Youngman O, Kim H-S et al. Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth

- mediators in adolescent boys. *Pediatrics*. 2002;110(4):681-9.
35. Scheet TP, Nemet D, Stoppani J et al. The effect of endurance exercise – training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. *Pediatr Res*. 2002;52(4):491-7.
36. Inbar O, Bar-Or O. Anaerobic characteristics in male children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 1986;18(3):264-9.
37. Tourinho Filho H, Tourinho LSPR. Crianças, adolescentes e atividade física: aspectos maturacionais e funcionais. *Rev Paul Educ Fís*. 1998;12(1):71-84.
38. Boisseau N, Delamarche P. Metabolic and hormonal responses to exercise in children and adolescents. *Sports Med*. 2000;30(6):405-22.
39. Hebestreit H, Mimura K, Bar-Or O. Recovery of anaerobic muscle power following 30s supramaximal exercise: comparison between boys and men. *J Appl Physiol*. 1993;74:2875-80.
40. Hebestreit H, Meyer F, Htay-Htay et al. Plasma metabolites, volume and electrolytes following 30-s high-intensity exercise in boys and men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;72(5-6):563-9.
41. Unnithan VB, Goulopoulou S. Nutrition for the pediatric athlete. *Curr Sports Med Reports*. 2004;3:206-11.
42. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekman J. Development of a WHO Growth reference for school-aged children and adolescent. *Bull World Health Org*. 2007;85(9):660-7.
43. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60(5):709-23.
44. Guedes DP. Composição corporal: princípios, técnicas e aplicações. APEF: Londrina; 1994.
45. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for children and youths. *Exerc Sport Sci Rev*. 1986;14:325-57.
46. Matsudo SMM, Matsudo VKR. Self-assessment and physician assessment of sexual maturation in Brazilian boys and girls: concordance and reproducibility. *Am J Human Biol*. 1994;6(4):451-6.
47. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern in puberal change in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
48. Vitalle MSS. Apostila de apoio ao atendimento. [Material desenvolvido para uso dos ambulatórios do Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente, Departamento de Pediatria, UNIFESP]. UNIFESP; 2004.
49. Cavalcante AAM, Priore SE, Franceschin SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2004;4(3):229-40.
50. Villar BS. Desenvolvimento de um questionário semiquantitativo de frequência alimentar para adolescentes. São Paulo, 2001. Tese de doutorado – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. USP; 2001.
51. Stang J, Story M. Nutrition screening, assessment and intervention. Guidelines for adolescent nutrition services. Minneapolis, MN: Center for Leadership, Education and training in Maternal and Child Nutrition, Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health University of Minnesota; 2005 (p. 35-44).
52. Petrie HJ, Stover EA, Horswill CA. Nutritional concerns for the child and adolescent competitor. *Nutrition*. 2004;20:620-31.
53. Croll JK, Neumark-Sztainer D, Story M, et al. Adolescent involved in weight-related and power team sports have better eating pattern and nutrient intakes than non-sport-involved adolescents. *J Am Dietetic Assoc*. 2006;106:709-17.
54. Ziegler P, Nelson JA, Barratt-Fornell A et al. Energy and macronutrient intakes of elite figure skaters. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:319-25.
55. Juzwiak CR, Amancio OMS, Vitalle MSS, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Body composition and nutritional profile of male adolescent tennis players. *J Sports Science*. 2008;26(11):1209-17.
56. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber,

- fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington DC: National Academy Press; 2002.
57. Bar-Or O. Pediatric sports medicine: from physiologic principles to clinical application. New York: Springer Verlag; 1983.
  58. Eisenstein E, Coelho KSC, Coelho SC, et al. Nutrição na adolescência. *Jornal de Pediatria*. 2000;76(Supl. 3):263-74.
  59. Pedrinola F. Nutrição e transtornos alimentares na adolescência. *Revista Pediatria Moderna*. 2002;38(8):377-80.
  60. American Dietetic Association (ADA). Timely statement of the American Dietetic Association: nutrition guidance for adolescent athletes in organized sports. *J Am Diet Assoc*. 1996;96(6):611-2.
  61. American Dietetic Association (ADA). Timely statement of the American Dietetic Association: nutrition guidance for child athletes in organized sports. *J Am Diet Assoc*. 1996;96(6):610-1.
  62. Bolster DR, Pikosky MA, McCarthy LM et al. Exercise affects protein utilization in healthy children. *J Nutr*. 2001;131:2659-3.
  63. Institute of Medicine (IOM), Food and Nutrition Board. Dietary references intakes of calcium and vitamin D. Washington DC: National Academy Press; 2010.
  64. Lloyd T, Chinchilli VM, Johnson-Rolling N et al. Adult female hip bone density reflects teenage sports-exercise patterns but not teenage calcium intake. *Pediatrics*. 2000;106(1):40-4.
  65. Kikkawa K. Effect of physical activity levels on bone strength. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1019:479-82.
  66. Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(6):715-37.
  67. Massey LK. Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. *J Nutr*. 2003;133:862S-65S.
  68. Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:773-9.
  69. Weaver CM, Liebman M. Biomarkers of bone health appropriate for evaluating functional foods designed to reduce risk of osteoporosis. *Br J Nutr*. 2002;88(Suppl. 2):S225-32.
  70. Frassetto L, Morris Jr RC, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A. Diet, evolution and aging: The pathophysiologic effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur J Nutr*. 2001;40(5):200-3.
  71. Frutuoso MFP, Vigantzky VA, Gambardella AMD. Níveis séricos de hemoglobina em adolescentes segundo estágio de maturação sexual. *Rev Nutr*. 2003;16(2):155-62.
  72. Rivera-Brown AM, Gutierrez R, Gutierrez JC et al. Drink composition, voluntary drinking, and fluid balance in exercising trained, heat acclimatized boys. *J Appl Physiol*. 1999;86(1):78-84.
  73. Bergeron MF. Heat crap during tennis. A case report. *Int J Sports Nutr*. 1996;6(1):62-8.
  74. Timmons BW, Bar-Or O, Riddell MC. Oxidation rate of exogenous carbohydrate during exercise is higher in boys than in men. *J Appl Physiol*. 2003;94:278-84.
  75. Riddell MC, Bar-Or O, Wilk B et al. Substrate utilization during exercise with glucose and glucose plus fructose ingestion in boys ages 10-14yr. *J Appl Physiol*. 2001;90:903-11.
  76. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BIC. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci*. 2004;22:115-25.
  77. König D, Wagner KH, Elmadfa I, et al. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory muscular, and systemic stress. *Exerc Immunol Rev*. 2001;7:108-33.
  78. Albuquerque I, Perucha VR. Aumento da permeabilidade intestinal em atletas. *Rev Nutr Saúde e Performance. Anuário de Nutrição Esportiva Funcional*. 2006;32:38-46.



79. Cotunga N, Vickery CE, McBee S. Sports nutrition for young athletes. *J Nurs Sch.* 2005;21(6):323-8.
80. International Olympic Committee Medical Commission. Sports Nutrition Working Group. Many dietary supplements are contaminated with steroid-like chemicals that cause a “positive” doping test and that are not known to be safe. Novembro, 2003. Disponível em [http://www.edb.utexas.edu/ssn/SN\\_Papers/IOC%20alert-Supplement.pdf](http://www.edb.utexas.edu/ssn/SN_Papers/IOC%20alert-Supplement.pdf). Acesso em 28/04/2006.
81. Fleischer B, Read M. Food supplements usage by adolescent males. *Adolescence.* 1982;17(68):831-45.
82. Bonilha EA, Peralta J. Vitaminas, minerais e esporte: suplementação ou alimentação? *Nutrição em Pauta.* 2000:45-8.
83. Nieper A. Nutritional supplement practices in UK junior national track and field athletes. *Br J Sports Med.* 2005;39(9):645-9.
84. Baxter-Jones ADG, Maffulli N. Intensive training in elite young female athletes. *Br J Sports Med.* 2002;36:13-5.
85. Oliveira FP, Bosi MLM, Vigário PS et al. Comportamento alimentar e imagem corporal em atletas. *Rev Bras Med Esporte.* 2003;9(6):348-56.
86. Beals KA, Meyer NL. Female athlete triad update. *Clin Sports Med.* 2007;26:69-89.
87. Gabel KA. Special nutritional concerns for the female athlete. *Curr Sports Med Rep.* 2006;5:187-91.
88. Pardini DP. Alterações hormonais da mulher atleta. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(4):343-51.
89. Arbinaga F, Caracuil JC. Aproximación a la dismorfia muscular. *Cuadernos de Medicina Psicosomatica y Psiquiatria de Enlace.* 2003;65:7-15.
90. Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J. Atletas com overtraining. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(3):359-68.
91. Teeple E, Shalvoy RM, Feller ER. Overtraining in young athletes. *Med Health Rhode Island.* 2006. Disponível em [http://findarticles.com/p/articles/mi\\_qa4100/is\\_200607/ai\\_n17181505](http://findarticles.com/p/articles/mi_qa4100/is_200607/ai_n17181505). Acesso em 18/07/2007.
92. Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes. An update. *Sports Med.* 1991;12(1):36-65.
93. Reid VL, Gleeson M, Williams N et al. Clinical investigation of athletes with persistent fatigue and/or recurrent infections. *Br J Sports Med.* 2004;38:42-5.
94. Eliakim A, Brasel A, Mohan S et al. Increased physical activity and the growth hormone- IGF-I axis in adolescent males. *Am J Physiol.* 1998;275:R308-14.
95. Roemmich JN, Sinning WE. Weight loss and wrestling training: effects on growth-related hormones. *J Appl Physiol.* 1997;82:1760-4.
96. Timmons BW, Tarnopolsky MA, Bar-Or O. Immune responses to strenuous exercise and carbohydrate intake in boys and men. *Pediatr Res.* 2004;56(2):277-84.
97. Santos-Silva A, Rebelo MI, Castro EMB et al. Leucocytes activation, erythrocyte damage, lipid profile and oxidative stress by high competition exercise in adolescents. *Clin Chim Acta.* 2001;306:119-26.
98. Timmons BW. Exercise and immune function in children. *Am J Lifestyle Med.* 2007;1:59-66.
99. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids and athletics. *Curr Sports Med Reports.* 2007;6(4):230-6.
100. Panza V, Wazlavik E, Silva EL. Fitoquímicos antioxidantes no esporte. *Rev Nutr Saúde & Performance.* 2007;36:25-9.
101. Nichols A. Probiotics and athletics performance: a systematic review. *Cur Sports Med Reports.* 2007;6:269-73.
102. Centers for Disease Control and Prevention – Department of Health and Human Services. Physical activity for everyone: recommendations: are there special recommendations for young people? Disponível em <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/recommendations/young.htm>. Acesso em 27/12/2006.



Marcela Telles Ferreira e Sandra Marcela Mahecha Matsudo



## ► Introdução

O envelhecimento pode ser definido como uma série de processos que ocorrem nos organismos vivos e que, com o passar do tempo, leva à perda da adaptabilidade, à alteração funcional e, eventualmente, à morte. Isto é, ao longo de vários anos surgem mudanças nas características físicas e mentais de uma pessoa<sup>1</sup>. No entanto, seria difícil indicar exatamente o momento em que algum limiar foi transposto claramente. Por outro lado, sabe-se que é por volta de 60 a 65 anos de idade que essas mudanças tendem a se manifestar, mas muitas delas começam a ser evidentes a partir dos 30 a 40 anos<sup>1</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), entende-se por indivíduo idoso aquele que apresenta idade igual ou superior a 60 anos nos países em desenvolvimento e 65 anos quando se trata de países desenvolvidos<sup>2</sup>. Já a taxa de envelhecimento é a mudança na função dos órgãos e sistemas por unidade de tempo, sendo que se apresenta um crescimento exponencial após os 40 anos de idade<sup>1</sup>.

Dados demográficos demonstram que essa faixa populacional tem crescido e se espera que, em 2025, o Brasil tenha a sexta maior população de idosos do mundo. Nesse ano, 15% dos brasileiros serão idosos, o que representa aproximadamente 33 milhões de pessoas e se estima que viverão, em média, 75 anos<sup>3</sup>. O avanço e o acesso à medicina moderna e à melhor qualidade de vida são alguns dos fatores que podem explicar esse crescimento e que, consequentemente,

promoveram o controle das doenças infectocontagiosas e a diminuição da incidência de doenças cardiovasculares, principais causas de morte no mundo. Portanto, a sociedade de hoje pode ser considerada uma sociedade envelhecida<sup>4</sup>.

Desse modo, nos últimos anos, observou-se interesse científico significativo pela área do envelhecimento. Alguns aspectos que têm sido estudados incluem a atividade física e a nutrição e o reflexo destes fatores sobre a função, a saúde e a qualidade de vida. Mais especificamente, a atividade física regular aliada à promoção de hábitos alimentares saudáveis tem se mostrado eficaz para melhora e/ou manutenção da saúde durante essa fase da vida<sup>5-10</sup>. De acordo com alguns estudos, idosos europeus que tinham comportamentos saudáveis, incluindo a prática da atividade física, uma dieta adequada em qualidade e o hábito de não fumar, tiveram risco menor de morte<sup>6</sup>.

Diversas alterações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento e de diversas doenças crônicas não transmissíveis (como osteoporose, diabetes melito, doenças cardiovasculares, câncer, entre outras), em geral, mas não normalmente, associadas a ele, podem ser evitadas e/ou minimizadas com a alimentação adequada e com a prática regular da atividade física<sup>5-10</sup>. Nesse contexto, está cada vez mais evidente que é necessário compreender as mudanças que ocorrem no envelhecimento e os fatores que afetam o consumo alimentar. Dentre eles, podem-se citar as mudanças fisiológicas próprias do envelhecimento, as doenças presentes e a situação social, econômica e familiar em que vivem as pessoas mais velhas<sup>5,11-16</sup>.

Para tanto, inicialmente serão abordados alguns itens que devem ser compreendidos pelo profissional que atua na área de nutrição e atividade física durante o processo do envelhecimento. Eles servirão de base para a elaboração de um plano alimentar adequado ao nível de atividade física e às particularidades do indivíduo que está envelhecendo<sup>16-24</sup>.

➤ **Principais fatores que influenciam o estado nutricional do idoso**

Diversos fatores associados ao processo de envelhecimento populacional são referidos como depreciadores do estado nutricional dessa população<sup>4</sup>.

O crescimento populacional desordenado nos grandes centros urbanos originou mudanças estruturais e culturais nas famílias, como habitação em espaços residenciais restritos e convivência com gerações mais jovens na mesma moradia, que reduziram a assistência da família ao idoso. Além disso, a falta de apoio da família em decorrência da necessidade de trabalho por todos os membros desta provoca um estresse que contribui para a recusa da alimentação e possível deficiência nutricional<sup>4</sup>.

O baixo valor de aposentadoria reflete-se no estado nutricional do idoso, podendo influenciar na garantia de uma velhice digna. As próprias alterações fisiológicas que acompanham o envelhecimento podem levar à deficiência de nutrientes e até a quadros de desnutrição<sup>4</sup>.

QUADRO 45.1 Principais alterações fisiológicas e consequências no consumo alimentar e no estado nutricional durante o processo de envelhecimento.	
Alteração fisiológica	Efeito nutricional

1. Percepção do olfato/paladar	Redução do apetite, perda de peso e desnutrição, alteração da composição nutricional da dieta
2. Perda progressiva do número de papilas gustativas e da secreção salivar	
3. Consumo de medicamentos que podem provocar: xerostomia, sialorreia, alteração da palatabilidade, diminuição da sensibilidade olfatória, hipocloridria etc.	Limitações na ingestão alimentar, na absorção e na interação com nutrientes, alterando sua utilização biológica e a ingestão alimentar
4. Menor capacidade de mastigação (por falta de dentes, doenças periodontais, ou pelo uso de próteses mal-adaptadas e de diversos distúrbios da deglutição)	Redução do consumo alimentar
5. Redução da produção de enzimas, devido à acloridria associada ao envelhecimento	Má digestão e absorção de nutrientes, diminuição dos movimentos peristálticos diminuição de absorção de nutrientes, principalmente a vitamina B <sub>12</sub>
6. Redução da eficiência do sistema imunológico, o que provoca infecções repetidas	Torna o organismo mais suscetível à desnutrição

Adaptado de Shuman<sup>15</sup> e Ausman<sup>16</sup>.

A predominância das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em consequência do crescimento dessa faixa etária, é apontada como fator que coopera fortemente para as mudanças observadas no padrão alimentar<sup>5,12,17</sup>.

Todos esses aspectos promovem impacto negativo na saúde mental, contribuindo para baixos autoestima, autoimagem e autoconceito, ansiedade, isolamento social e depressão, sendo esta última um dos maiores problemas na população idosa<sup>4</sup>. A depressão também é agravada pelas DCNT e por doenças psíquicas como as demências. Esses agravos contribuem ainda mais para a recusa da alimentação e a deficiência nutricional e devem ser levados em consideração na elaboração do planejamento da dieta dessa faixa etária<sup>4,5,12,17</sup>.

## ■ Alterações fisiológicas

Diversas alterações fisiológicas que acompanham o envelhecimento podem alterar a ingestão de alimentos e, conseqüentemente, levar à deficiência de nutrientes e até a quadros de desnutrição. Nesta seção serão enfatizadas as alterações que especificamente podem comprometer o estado nutricional e/ou o consumo alimentar (Quadro 45.1).

### Sensoriais

Observam-se mudanças na percepção do olfato e na sensação do paladar, podendo diminuir diretamente a ingestão de alimentos ou alterar o tipo de alimentos que são selecionados. Também se nota perda progressiva do número de papilas gustativas, do número de quimiorreceptores olfatórios e da secreção salivar. A diminuição do apetite é comumente associada a essa redução do paladar e do olfato que ocorre em mais de 50% das pessoas idosas<sup>12</sup>.

Outro fator de extrema relevância seria o uso de alguns tipos de medicamentos para tratamento

de algumas doenças que, por seus efeitos colaterais, como xerostomia, sialorreia, alteração da palatabilidade, diminuição da sensibilidade olfatória, hipocloridria, entre outros, poderiam causar limitações na ingestão alimentar, interferir na absorção e interagir com nutrientes, alterando a utilização biológica, refletindo no estado nutricional<sup>12,15,16</sup>.

### **Digestórias**

A menor capacidade de mastigação, seja por falta de dentes, doenças periodontais ou por próteses mal adaptadas e diversos distúrbios da deglutição, pode contribuir para a redução do consumo alimentar<sup>12,15,16,18,19</sup>. Indivíduos que usam próteses têm a mastigação 75 a 85% menos eficiente<sup>15,19</sup>. A ausência parcial ou total de dentes ou o uso de próteses, em associação com xerostomia (queda de salivação), afeta mais de 70% dos idosos e está intimamente relacionada à ingestão alimentar. As cáries dentárias e a periodontite são as principais causas de perdas de dentes em idosos<sup>12,15,16,18,19</sup>. Um artigo que revisou todos os achados de um levantamento epidemiológico conduzido na Inglaterra relatou que, em idosos não institucionalizados, o consumo de fibras, proteína, cálcio, ferro não heme, niacina e vitamina C foi significativamente menor em edêntulos (desdentados) do que em não edêntulos (não desdentados). Idosos com 21 dentes ou mais consumiram mais nutrientes, principalmente fibras. Assim sendo, o número natural de dentes afetou significativamente a capacidade de comer alguns alimentos e, como exemplo, o estudo citou a maçã<sup>19</sup>.

Portanto, a falta de controle de todos esses fatores associados pode ou não desencadear um quadro de anorexia em maior ou menor grau, dependendo da intensidade, aumentando o risco de deficiências de micronutrientes<sup>12,15</sup>.

A redução na produção de enzimas como a ptialina e a mucina e dos sucos digestórios, levando à má digestão e absorção de nutrientes; a diminuição dos movimentos peristálticos; a diminuição de alguns nutrientes, principalmente da vitamina B<sub>12</sub>, devido à acloridria associada à velhice; e, por fim, alterações no gasto calórico podem tornar o organismo mais suscetível à desnutrição<sup>5,11,13,20</sup>.

O quadro de constipação intestinal pode se dever à alteração dos movimentos peristálticos, associada ao tônus muscular reduzido, à inatividade física, a uma alimentação pobre em fibras, à baixa ingestão calórica e de líquidos e à depressão. Esse problema é prevalente na população idosa e pode estar relacionado também ao gênero e ao nível socioeconômico<sup>5,15,16,21</sup>.

### **Imunológicas**

A função imunológica passa por diversas mudanças com o aumento da idade e as principais incluem: a diminuição da resposta imunológica específica ao antígeno relativo a infecções; a redução da imunidade celular; e o aumento dos autoanticorpos e das condições autoimunes<sup>15,22</sup>. O declínio mais significativo ocorre na imunidade celular, afetando, portanto, a resistência às células tumorais e viroses. As células T são os componentes desse sistema mais sensíveis nesse processo. A involução do timo associada à idade pode ser o grande fator responsável pelo envelhecimento inevitável do sistema imune<sup>22,23</sup>.

Há evidências de que as mudanças da função imunológica em idosos estão associadas, pelo menos em parte, a fatores ambientais, como o estado nutricional e a atividade física<sup>22-24</sup>. A desnutrição, que pode estar presente, a redução da ingestão de alimentos, ou mesmo a alimentação de baixa qualidade contribuem para a redução da competência imunológica<sup>22,24</sup>. Alguns estudos têm verificado deficiência nutricional em quase um terço de idosos aparentemente saudáveis<sup>5</sup>. Um



estudo duplo-cego randomizado realizado com 96 idosos demonstrou que a suplementação com quantidades fisiológicas de alguns micronutrientes promoveu maior número de alguns subgrupos de células T e *natural killer* (NK), aumento da resposta proliferativa de mitógenos e da produção de interleucina-2 (IL-2) e maior resposta de anticorpos e da atividade das células NK. Os idosos também mostraram menor risco de apresentar infecções<sup>25</sup>. Deficiências de piridoxina, ácido fólico, vitaminas A, C e E resultaram em declínio da imunidade celular e reduziram a resposta de anticorpos. Por outro lado, moderadas doses de betacaroteno aumentaram o número de células CD4<sup>+</sup> e promoveram leve aumento da resposta estimulatória de linfócitos a mitógenos<sup>26</sup>. O exercício aeróbico de longa duração realizado de forma aguda ou crônica também demonstra, em ainda poucas pesquisas, melhora de diversas medidas da competência imune de idosos<sup>23</sup>. Alguns estudos têm relatado que idosos fisicamente ativos que praticam regularmente exercícios apresentam níveis superiores da atividade das células NK citotóxicas em relação aos idosos sedentários<sup>23</sup>. No mesmo estudo, verificou-se também que o exercício cardiorrespiratório de intensidade moderada, com duração de 12 semanas, promoveu aumento do consumo máximo de oxigênio, porém, não alterou a função imunológica de idosos sedentários. Observou-se ainda que a incidência de infecção do trato respiratório superior foi mais baixa no grupo mais condicionado que fazia caminhada, apesar de não terem sido evidenciadas mudanças na função imune<sup>23</sup>. Em estudos mais recentes viu-se que em idosos saudáveis muito ativos do sexo masculino os níveis de IL-6 foram significativamente menores e os de IL-10, mais altos, comparados com o grupo de idosos menos ativos. Portanto, o exercício pode também desempenhar um papel vital no controle dos marcadores inflamatórios durante o processo de envelhecimento<sup>27</sup>. Colbert *et al.*<sup>28</sup> mostraram menores níveis de IL-6, proteína C reativa e fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor alpha*) em idosos fisicamente ativos. Além disso, mesmo naqueles que relataram não participar de atividade física regular, quando analisado o gasto energético das atividades do dia a dia (trabalho, serviços domésticos e jardinagem), os que gastavam mais energia com estas atividades apresentaram menores níveis desses marcadores inflamatórios<sup>28</sup>.

Além disso, medicamentos como os glicorticoides podem deprimir o sistema imunológico<sup>28</sup>. Todos esses fatores contribuem para a diminuição mais rápida da competência imunológica e, por isso, é importante tentar revertê-la, adiá-la ou atenuá-la mediante o consumo de uma alimentação adequada.

## ■ Doenças crônicas

Grande parte dos idosos é portadora de pelo menos uma doença crônica. As doenças crônicas cooperam fortemente para mudanças observadas no padrão alimentar<sup>5,12,17</sup>.

Diversas doenças crônicas como diabetes, doenças cardiovasculares e doenças neurológicas podem alterar o padrão alimentar e predispor os idosos à desnutrição. Disgeusia, distorção ou diminuição do senso do paladar podem ser causadas por alguns medicamentos para hipertensão, pela deficiência do zinco ou por mudanças no cheiro. Algumas doenças neurológicas podem promover diminuição da coordenação motora fina, levando o idoso a selecionar melhor os alimentos a serem manipulados. Em alguns casos, essas doenças provocam alterações no processo de deglutição, fazendo o idoso contrair pneumonia por aspiração, além de reduzir o apetite, o que pode levar à perda significativa de peso<sup>12,29</sup>. A depressão, doença com alta prevalência na população idosa, pode afetar a aceitação da alimentação, reduzindo o apetite<sup>30</sup>. Doenças na visão

constituem uma limitação para o preparo dos alimentos, fato este que colabora também para a diminuição da ingestão de nutrientes<sup>29</sup>.

## ► **Atividade física e processo de envelhecimento**

A inatividade física, comportamento de alta prevalência entre idosos, contribui com diversas mudanças fisiológicas negativas associadas ao processo de envelhecimento, aumentando a morbimortalidade e acarretando, conseqüentemente, custos mais elevados para a área da saúde<sup>31</sup>. Embora as perdas funcionais e de adaptabilidade sejam inevitáveis com o passar dos anos, a atividade física é um fator determinante no sucesso do processo de envelhecimento, uma vez que contribui para a manutenção das funções de adaptação e capacidade funcional em níveis mais propícios ao envelhecimento saudável e com qualidade de vida<sup>32</sup>. Além disso, resulta na melhora das funções cardiovascular, endócrina, metabólica, musculoesquelética e mental, influenciando positivamente o quadro das doenças associadas ao aumento da idade<sup>9,14,23,31,33-35</sup>.

A recomendação atual de atividade física para promoção da saúde na população preconiza pelo menos 30 min de atividades físicas de intensidade moderada, pelo menos cinco vezes na semana, de forma contínua ou acumulada, ou atividades de intensidade vigorosa por pelo menos 20 min três vezes na semana. Pode haver combinação das atividades moderadas com vigorosas para alcançar a recomendação<sup>36,37</sup>.

Quanto ao idoso, a diferença está na aplicação do programa de atividade física, já que este deve incluir atividades aeróbicas de baixo impacto nas estruturas musculares, esqueléticas e articulares, de intensidade mais moderada, e realizada de forma mais gradual para permitir melhor adaptação ao treinamento. O programa de exercício deve conter basicamente um período de aquecimento, uma atividade aeróbica, passando ao condicionamento muscular, e terminando com a “volta à calma”<sup>36</sup>. Para a maioria dos indivíduos idosos, uma combinação de caminhada, natação e ciclismo atingiria esses critérios. Exercícios em grupos, como os realizados em centros de convivência, academias ou outros especializados, também são indicados, pois além de promoverem os benefícios fisiológicos, aumentam a interação social<sup>36,37</sup>.

Do mesmo modo, a prática de exercícios de resistência, ou de força, ou exercícios com pesos tem sido recomendada para idosos na promoção da saúde, prevenção e reabilitação de várias doenças crônicas não transmissíveis. Esses exercícios podem reduzir sinais e sintomas de diversas doenças e até de condições crônicas que incluem artrite, diabetes, osteoporose, obesidade, lombalgia e depressão. Outros benefícios do exercício com pesos incluem a melhora da flexibilidade, do equilíbrio e da densidade mineral óssea e, portanto, diminuem o risco de quedas e fraturas. As diretrizes incluem a realização de pelo menos uma série de 8 a 10 exercícios com pesos diferentes, dirigidos aos grandes grupos musculares, com 10 a 15 repetições de cada exercício, de intensidade moderada a vigorosa, por pelo menos 2 vezes/semana em dias não consecutivos<sup>36,37</sup>.

Além dos aeróbicos e de resistência, exercícios específicos para equilíbrio, flexibilidade e mobilidade articular complementariam o programa de atividades para os idosos<sup>36,37</sup>.

Em determinadas circunstâncias, como no caso de artrite grave, incapacidade de suportar o peso corporal, ulcerações de pé, distúrbios do equilíbrio, amputação e doença pulmonar obstrutiva crônica, sugere-se que se prefira o treinamento de força muscular ao treinamento aeróbico<sup>11,20,36,37</sup>.

Sabe-se que alguns idosos praticam algum tipo de atividade física, aeróbica ou exercícios de resistência, segundo a Pesquisa Nacional de Promoção de Saúde<sup>38</sup>. Mesmo assim, dos praticantes, a caminhada é a atividade física mais comum entre os idosos. Cerca de 70% dos homens e 57% das mulheres relataram fazer caminhada regularmente<sup>39</sup>. No diagnóstico elaborado pelo Programa Agita São Paulo e pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS) sobre o nível de atividade física na região metropolitana de São Paulo, verificou-se aumento da porcentagem de indivíduos ativos, considerando-se a caminhada, de 20,4% para a faixa etária de 18 a 49 anos para 28,7% para maiores de 50 anos de idade<sup>40</sup>. Portanto, essa atividade deve ser encorajada, pois além de ser a atividade física mais frequente nessa faixa etária, envolve grandes grupamentos musculares, não requer equipamento e custo, pode ser feita em diferentes intensidades e em qualquer local<sup>39,40</sup>.

A participação em atividades físicas promove também mudanças positivas na saúde mental e no bem-estar psicológico. Parece que a atividade física diminui os sintomas de depressão, ansiedade e tensão e melhora o estado de humor<sup>32</sup>. A depressão é uma doença com prevalência alta na população idosa, situa-se em quarto lugar entre as principais causas de ônus entre todas as doenças e responde por 4,4% do total de anos de vida com incapacidade física<sup>30</sup>. Alguns mecanismos biológicos, como liberação de catecolaminas e endorfinas, maior interação social, automotivação e autoestima e melhora do afeto e do humor podem explicar esses efeitos psicológicos<sup>32</sup>.

Estudos recentes também apontam uma associação entre melhor desempenho cognitivo e participação regular em atividades físicas<sup>41</sup>. Entende-se por função cognitiva todas as fases do processo de informação, como percepção, aprendizagem, memória, atenção, vigilância, raciocínio e solução de problemas<sup>42</sup>. Frequentemente, o envelhecimento está associado à dificuldade de memória, à lentidão de raciocínio e também ao declínio de outras funções cognitivas<sup>42</sup>. Além disso, a prevalência de demência, especificamente da doença de Alzheimer, é alta no Brasil<sup>43</sup>. À medida que a doença de Alzheimer evolui, várias outras funções cognitivas, como orientação, linguagem, julgamento, função social e habilidade de realizar tarefas motoras também declinam<sup>44</sup>. Um estudo de revisão, que utilizou a metanálise, verificou que o exercício realizado de forma crônica melhorou o desempenho cognitivo de idosos que apresentaram ou não demência ou declínio cognitivo<sup>41</sup>.

É importante salientar que, em 1994, foi sancionada a Lei n. 8.842/94, que dispõe sobre a Política Nacional do Idoso, na qual incluem menções no capítulo IV, parágrafo VII, sobre a área de cultura, esporte e lazer “e incentivar e criar programas de lazer, esporte e atividades físicas que proporcionem a melhoria da qualidade de vida do idoso e estimulem sua participação na comunidade”<sup>45</sup>.

## ► Alimentação saudável e envelhecimento ativo

O conceito de saúde não está diretamente ligado apenas à ausência de doenças, mas ao fato de as pessoas manterem uma vida saudável mesmo quando têm de conviver com doenças crônicas não transmissíveis. Portanto, para manter a saúde, deve ser trabalhada a mudança no estilo de vida. Pode parecer simples, mas alterar hábitos adquiridos durante anos não é um alvo fácil. O estilo de vida saudável inclui o bem-estar físico, mental, social e espiritual<sup>46</sup>.

O papel da nutrição adequada para todas as faixas etárias já está bem documentado. Os estudos

demonstram a importância da qualidade da alimentação na diminuição do risco de doenças cardiovasculares, câncer e diabetes tipo 2, melhora da sensibilidade à insulina, redução e/ou manutenção do peso e associação negativa com todas as causas de morte<sup>6,7,14,33,47-49</sup>. Assim sendo, considerando a importância da alimentação saudável para a qualidade de vida, a OMS desenvolveu, em maio de 2002, a *Estratégia Global sobre Dieta, Atividade Física e Saúde*, que inclui recomendações para a população (Quadro 45.2)<sup>50</sup>.

A alimentação equilibrada desempenha papel importante também no desempenho físico de idosos que praticam atividade física. A ingestão de quantidades adequadas de calorias, provenientes de diversos alimentos, e a adequação das proporções de macro e micronutrientes promoverão a satisfação das necessidades nutricionais e o desempenho ótimo do idoso praticante de atividade física ou atleta<sup>14,34</sup>.

## QUADRO 45.2

### Recomendações sobre alimentação saudável segundo a *Estratégia Global sobre Dieta, Atividade Física e Saúde* da Organização Mundial da Saúde<sup>50</sup>.

- Limitar o consumo de energia, diminuindo o consumo de gorduras
- Limitar o consumo de gorduras saturadas (manteiga e carnes gordas)
- Preferir as gorduras insaturadas (óleos vegetais)
- Evitar o consumo de ácidos graxos *trans*
- Limitar o consumo de açúcares simples (doces e açúcar)
- Limitar o consumo de sal e de alimentos ricos em sódio (salgadinhos, embutidos, conservas, enlatados e sopas prontas)
- Aumentar o consumo de frutas, vegetais, legumes, cereais integrais e oleaginosas (castanhas e nozes)
- Controlar o peso, equilibrando o consumo com o gasto

Alguns estudos evidenciam associação entre a prática regular de atividade física e o maior consumo de frutas, legumes, peixes e bebidas não alcoólicas e o menor consumo de gorduras<sup>10,51,52</sup>. Wilcox *et al.*<sup>10</sup> observaram que os sujeitos que se tornaram mais ativos consumiram mais frutas e hortaliças, menos alimentos ricos em gorduras e mais alimentos fontes de fibras em comparação com aqueles que permaneceram sedentários no mesmo período<sup>10</sup>.

No entanto, outras pesquisas demonstram que a prática da atividade física regular não altera o consumo alimentar quanto ao valor calórico total (VCT) da dieta e macro e micronutrientes e, portanto, não melhora o padrão alimentar dos idosos<sup>52</sup>. Parece, então, que nem sempre a prática da atividade física está vinculada a comportamentos alimentares saudáveis. Os idosos ativos podem apresentar inadequação das proporções de macronutrientes da dieta: valor energético total consumido de acordo com o padrão estabelecido pelas necessidades diárias recomendadas (RDA, *recommended dietary allowances*); ingestão de proteínas e gorduras acima do recomendado; e, consequentemente, proporção de carboidratos deficiente<sup>10,53-55</sup>. Um estudo realizado pelo CELAFISCS com senhoras independentes, praticantes de um programa de atividade física estruturado, pertencentes ao Projeto Longitudinal de Envelhecimento e Aptidão Física de São Caetano do Sul, demonstrou valor calórico médio da dieta de 1.214,8 (desvio padrão = 213,7) em mulheres cujo índice de massa corporal (IMC) era normal e valores superiores de VCT em mulheres com excesso de peso (1.353,6; desvio padrão = 543,5) e em mulheres obesas (1.602,5; desvio padrão = 481,2). Observou-se também que a distribuição dos macronutrientes estava

inadequada, sendo 18,1% de proteínas, 31% de gorduras e apenas 50,9% de carboidratos quanto ao total calórico da dieta<sup>55</sup>.

Dados da literatura sobre o consumo alimentar de idosos fisicamente ativos ou não mostraram inadequação quanto à ingestão de algumas vitaminas e minerais como cálcio, ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina D, zinco e magnésio<sup>52,53</sup>. Assim sendo, parece que, independentemente da prática da atividade física realizada, observa-se diminuição da qualidade e proporções não adequadas de macronutrientes da dieta de idosos fisicamente ativos. Recomenda-se, portanto, que o profissional especializado que trabalha com essa faixa populacional propicie orientações nutricionais, para melhorar os resultados almejados pelo estímulo do exercício e a qualidade de vida.

A pirâmide dos alimentos adaptada é um instrumento simples que pode auxiliar o processo de educação nutricional desse grupo. Esse guia alimentar leva em consideração idade, sexo e nível de atividade física, sendo construído com alimentos distribuídos em oito grupos (cereais, frutas, vegetais, leguminosas, leite, carnes, gorduras e açúcares), servindo como guia de escolha dos alimentos e das porções na composição de uma dieta saudável. Preconiza a ingestão diária de uma variedade de alimentos, enfatizando os grupos alimentares mais importantes na dieta e a moderação de outros. Dessa forma, evita a monotonia e a deficiência de nutrientes. De acordo com a pirâmide alimentar, a dieta de 1.600 kcal foi calculada para atender as recomendações dietéticas de idosos, sendo que aqueles que consomem menos que este valor podem necessitar de suplementação de vitaminas e minerais<sup>56</sup>.

## ► Avaliação nutricional do idoso ativo

Os principais objetivos do planejamento alimentar são a satisfação das necessidades nutricionais necessárias para o estabelecimento de um estado nutricional adequado e que seja de acordo com a atividade física realizada. Devem-se considerar também a prevenção e o tratamento de doenças e a diminuição das consequências destas<sup>15,16,57</sup>.

Antes da elaboração desse planejamento, deverá ser feita uma avaliação detalhada considerando:

- História clínica e aspectos psicossociais
- Variáveis antropométricas
- Indicadores bioquímicos
- Consumo alimentar
- Anamnese sobre a utilização de medicamentos e seus efeitos colaterais
- Avaliação do nível de atividade física
- Avaliação do gasto energético total diário.

A partir da coleta dos dados, o próximo passo será estabelecer o diagnóstico nutricional e, então, prescrever a dieta de acordo com as características individuais<sup>57</sup>.

Alguns dos itens mais práticos, rápidos e úteis utilizados da avaliação nutricional serão abordados mais especificamente neste capítulo. Posteriormente a essa avaliação, verifica-se a necessidade de solicitar de exames bioquímicos complementares<sup>57</sup>.



## ■ Avaliação da história clínica e dos aspectos psicossociais

Inicialmente, faz-se necessária a avaliação da história clínica que complementar a avaliação nutricional. Deverá contemplar as alterações fisiológicas, metabólicas e físicas do idoso e incluir outras variáveis que alterem o consumo alimentar, como identificação do uso de álcool e drogas, padrão das refeições, apetite, alergias, intolerâncias e preferências alimentares, saúde oral e dentária, uso de medicamentos ou suplementos de vitaminas e minerais, nível socioeconômico, relações familiares, condições de habitação, alterações ambientais recentes, problemas psicológicos e autoavaliação da aparência corporal<sup>5,12,14-16</sup>.

## ■ Avaliação das alterações antropométricas

A prevalência de obesidade e de excesso de peso crescente entre indivíduos acima de 60 anos de idade produz consequências adversas para a saúde, como o aumento do risco das DCNT<sup>11,51,57</sup>.

No ano de 1989 foi realizada a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN) para avaliar o estado nutricional da população brasileira. Seus resultados revelaram que a situação nutricional de adultos e idosos sofreu grande alteração nos últimos 15 anos. Estima-se redução de 36% no grupo de baixo peso, com maior aumento no grupo de excesso de peso e obesidade, tendo reduzido o número de indivíduos antropometricamente adequados<sup>58</sup>. O excesso de peso e a obesidade desse grupo comprometeram, principalmente, as mulheres idosas da zona urbana, com prevalência de 35 e 20%, respectivamente. Na zona rural, esses valores caem para 25% de excesso de peso e 12% de obesidade<sup>58</sup>.

Outro dado de extrema relevância é a distribuição da gordura corporal. A gordura localizada na parte central está mais associada a doenças coronarianas em adultos e idosos do que a distribuída abaixo da cintura<sup>59</sup>. Segundo Bjorntorp<sup>59</sup>, o efeito resultante da taxa de secreção de vários hormônios esteroides e a densidade local de seus receptores específicos determinam a distribuição regional da gordura corporal. Com o avanço da idade, o evento da menopausa e a diminuição dos hormônios esteroides, os depósitos viscerais de gordura ficam desprotegidos, aumentando os níveis de gordura na região central do corpo<sup>59</sup>. Além disso, estudos têm demonstrado excesso de peso e obesidade mesmo em idosos praticantes de atividades físicas<sup>53-55</sup>.

Por outro lado, pode haver desnutrição com o avanço da idade. Como fatores de risco citam-se: vínculo conjugal, morar sozinho e isolamento social, incapacidade física, depressão, declínio cognitivo, baixo consumo alimentar, baixo nível educacional, utilização de diversos medicamentos e o declínio das funções fisiológicas<sup>5,12,17,18,60</sup>. Segundo a PNSN, o baixo peso destacou-se na zona rural, de modo equivalente entre os sexos, atingindo percentuais mais elevados que a obesidade, comprometendo até 18% dos idosos na faixa etária de 80 anos ou mais. Observou-se maior proporção de peso adequado entre homens da zona rural – cerca de 70% – e da zona urbana – cerca de 56%<sup>58</sup>. No início da década de 1990, a frequência de baixo peso atingia 20,7% dos homens e 17% das mulheres. Os idosos de baixa renda eram os mais acometidos, visto que à medida que aumentava a renda *per capita*, reduzia-se o percentual de baixo peso<sup>58</sup>.

O decréscimo da massa e da força muscular, condição denominada sarcopenia, é outra alteração observada com o aumento da idade<sup>61</sup>. Entre 25 e 75 anos de idade, a massa muscular declina aproximadamente 19% em homens e 12% em mulheres. A prática de atividades físicas, principalmente aquelas que envolvem exercícios de resistência, tem sido orientada para diminuir ou até reverter esse quadro<sup>11,19,61-63</sup>.



Estudos demonstraram que idosos mais ativos apresentam menores peso corporal, IMC, porcentagem de gordura corporal e relação cintura:quadril, e parece que têm menor velocidade de perda de massa muscular que os indivíduos sedentários da mesma faixa etária<sup>9,11</sup>.

Portanto, a avaliação antropométrica é fundamental para avaliar a composição corporal, as mudanças associadas à idade e ao aparecimento de certas doenças, às intervenções nutricionais e de atividade física, além de identificar os riscos para a saúde.

As mensurações de peso corporal, estatura, circunferências corporais e dobras cutâneas podem ser utilizadas como medidas indiretas da composição corporal e, portanto, contribuem para a avaliação do estado nutricional<sup>5,15,64</sup>.

O IMC é amplamente utilizado em pesquisas epidemiológicas com idosos e tem demonstrado associação com a mortalidade<sup>11,65,66</sup>. Valores acima da normalidade estão relacionados a incremento da mortalidade por doenças cardiovasculares e diabetes, ao passo que índices abaixo do normal estão relacionados a aumento da mortalidade por câncer, doenças respiratórias e infecciosas e à dependência funcional na realização das atividades da vida diária<sup>11,66,67</sup>. É, portanto, um fator prognóstico importante de mortalidade e de dependência funcional na terceira idade, e o peso baixo parece ser mais prejudicial do que o excesso de peso nesta faixa etária. No entanto, é considerado um índice rudimentar de obesidade, não devendo ser utilizado para estimar a gordura corporal de um indivíduo, pois não detecta ou reflete taxas de perdas das massas muscular e óssea em indivíduos mais velhos<sup>64,65</sup>.

Sugere-se a utilização dos critérios propostos pelo Surgeon General Report<sup>68</sup> (Quadro 45.3), pela OMS<sup>69</sup> (Quadro 45.4), ou por Lipschitz<sup>70</sup>, que recomendam que indivíduos acima de 65 anos de idade apresentem IMC entre 24 e 27 kg/m<sup>2</sup>, sendo classificados como desnutridos quando o IMC estiver abaixo de 22 kg/m<sup>2</sup> e classificados como acima do peso quando o IMC estiver acima de 27 kg/m<sup>2</sup>.

A adiposidade corporal pode ser determinada indiretamente com a mensuração de dobras cutâneas, embora existam poucos parâmetros comparativos de normalidade para essa faixa etária. Sugere-se a média de três dobras cutâneas que representem a gordura central (subescapular e suprailíaca) e periférica (tríceps) para estimativa da adiposidade (Quadro 45.5). As medidas de dobras cutâneas são simples, menos alteradas pelo estado de hidratação, relativamente independentes da estatura, têm baixo custo e rápida aplicação<sup>57,71</sup>.

Por outro lado, deve-se ter cautela quanto à aferição das dobras cutâneas, uma vez que a fidedignidade das medidas pode ser afetada pela habilidade do avaliador, pelo tipo de adipômetro e por fatores do indivíduo. Portanto, recomenda-se que os procedimentos padronizados sejam seguidos cuidadosamente. Para um avaliador iniciante, a identificação e a marcação do local da dobra cutânea são alternativas para minimizar a baixa fidedignidade. Quanto à escolha do instrumento, recomendam-se os adipômetros de alta qualidade, pois têm excelente precisão de escala. Além disso, torna-se imprescindível a checagem periódica da exatidão e a calibragem. A utilização do mesmo adipômetro para monitoramento de mudanças na espessura das dobras poderá diminuir a possibilidade de erros inerentes ao instrumento<sup>64</sup>. Quanto aos idosos, a separação do tecido adiposo subcutâneo do muscular fica mais difícil pela baixa elasticidade e compressibilidade da pele e/ou pela presença de obesidade. Assim sendo, sugerem-se, nessas condições, métodos alternativos, como as medidas de circunferências corporais de braço, cintura, abdome, quadril e perna, para monitorar as alterações da composição corporal ao longo do tempo ou com as possíveis intervenções nutricionais e de atividade física<sup>64,71</sup>.

A relação cintura:quadril (RCQ) é amplamente reconhecida, pois prediz o risco de doenças cardiovasculares, estabelecendo padrões para classificar indivíduos em categorias de alto ou baixo risco. Além disso, está associada à gordura visceral e parece ser um índice aceitável de gordura intra-abdominal, embora alguns autores considerem a circunferência da cintura um melhor preditor de depósito de gordura visceral do que a RCQ (Quadro 45.6)<sup>64,71</sup>.

QUADRO

45.3

Classificação de obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC).

Classificação	Homens	Mulheres
Normal	24 – 27	23 – 26
Moderadamente obeso	28 – 31	27 – 32
Gravemente obeso	> 31	> 32

Adaptado de Surgeon General Report<sup>68</sup>.

QUADRO 45.4

Classificação do estado nutricional<sup>69</sup>.

Classificação	Índice de massa corporal
Abaixo do normal	≤ 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Excesso de peso	≥ 25
Pré-obeso	25 – 29,9
Obeso classe I	30 – 34,9
Obeso classe II	35 – 39,9
Obeso classe III	≥ 40

**QUADRO 45.5**

Valores-padrão de referência, em média (x) e desvio padrão (s), das dobras cutâneas tríceps, subescapular e suprailíaca, de acordo com a idade cronológica de mulheres fisicamente independentes de São Caetano do Sul.

Dobra cutânea		50 – 59	60 – 69	70 – 79
Tríceps (mm)	x	26,3	23,5	23,6
	s	9,5	6,2	6,8
Subescapular (mm)	x	22,6	18	18
	s	9,1	5,6	6,5
Suprailíaca (mm)	x	21,7	18,3	18,1
	s	9,7	6,5	7,8

Adaptado de Matsudo<sup>71</sup>.

Na avaliação do estado nutricional de idosos, a medida da circunferência do braço na região média tem sido utilizada para o cálculo da massa livre de gordura. Essa medição é baseada na evidência de que o organismo, quando em momento de restrição alimentar, utiliza suas reservas nutricionais armazenadas na forma de proteína muscular esquelética, proteína visceral e gordura. Assume-se que o perímetro muscular do braço reflita as reservas da proteína muscular. O cálculo da quantidade de tecido muscular do braço exige a circunferência do tríceps ou a circunferência do braço e a dobra cutânea correspondente. A equação para o cálculo é:

**QUADRO 45.6**

Valores da relação cintura:quadril e indicação do risco para doenças de acordo com o gênero e a idade.

	Idade	Baixo	Moderado	Alto	Muito alto
Homens	50 – 59	< 0,9	0,9 – 0,96	0,97 – 1,02	> 1,02
	60 – 69	< 0,91	0,91 – 0,98	0,99 – 1,03	> 1,03
Mulheres	50 – 59	< 0,74	0,74 – 0,81	0,82 – 0,88	> 0,88
	60 – 69	< 0,76	0,76 – 0,83	0,84 – 0,9	> 0,9

$$\text{Circunferência muscular do braço (cm)} = \text{CB}_{\text{cm}} - (\pi \times \text{DCT}_{\text{mm}})$$

Em que: CB = circunferência do braço;  $\pi$  = constante pi (0,314 [corrigida]); DCT = dobra cutânea do braço.

Outras sugestões a serem consideradas incluem tomada das medidas quando a pele do indivíduo estiver seca, sem loções e, ainda, não se medir imediatamente após atividade física.

Seguindo-se os procedimentos padronizados e as recomendações descritas, essas fontes de erros de medidas podem ser controladas.

Quando se trata da avaliação de um grupo de pessoas, o valor da média de cada circunferência e dobra cutânea do grupo poderá ser utilizado como referência para classificação do indivíduo em relação ao grupo<sup>53,71</sup>.

No Quadro 45.7, encontra-se o resumo das principais medidas antropométricas utilizadas em idosos.

## ■ Avaliação bioquímica

Os principais parâmetros utilizados para avaliação nutricional são as dosagens da albumina plasmática, da pré-albumina, de eletrólitos e vitaminas e de creatinina-altura (Quadro 45.8)<sup>12,15,16</sup>.

Os níveis de proteína sérica refletem a síntese visceral proteica. Medidas repetidas dos níveis de albumina sérica continuam sendo o mais acessível e menos custoso indicador bioquímico do estado de proteína em geral. Já os níveis de pré-albumina sérica constituem melhor indicador de desnutrição aguda, pois apresenta meia-vida curta<sup>12,15,16</sup>.

### QUADRO 45.7

#### Medidas antropométricas em idosos.

Medidas	Resultados
Peso (kg) e estatura (cm)	IMC
Dobras cutâneas (mm)	Gordura
Circunferências (cm)	Massa muscular
RCQ ou circunferência da cintura	Gordura abdominal

IMC = índice de massa corporal; RCQ = relação cintura:quadril. Adaptado de Matsudo<sup>71</sup>.

O hematócrito completo é um indicador simples e útil do estado nutricional. Havendo anemia, devem ser determinados os níveis séricos de ferro, folato e vitamina B<sub>12</sub><sup>12,15,16</sup>.

O índice creatinina-altura é usado para estimar a massa muscular, e inclui a excreção de creatinina urinária de 24 h para um indivíduo, dividida pela excreção de creatinina de 24 h esperada para homem ou mulher da mesma altura. Esse parâmetro reduz-se com o aumento da idade e, portanto, induz superestimação da perda de massa magra<sup>12,15,16</sup>.

A determinação dos níveis de micronutrientes nos fluidos corporais é complementar à avaliação nutricional. A concentração de algumas vitaminas e minerais pode ser reduzida como resultado de deficiência dietética, pobre absorção, transporte prejudicado, utilização não adequada, ou a combinação de alguns destes fatores<sup>12,15</sup>.

Considerando-se as mudanças no padrão alimentar, composição corporal e metabolismo proteico em idosos, a possibilidade de alteração do sistema imunológico aumenta e pode ser atribuída, em parte, às deficiências nutricionais. Sugerem-se testes de imunidade, como resposta de hipersensibilidade tardia, números de células T e resposta de proliferação de linfócitos a mitógenos e a antígenos<sup>12,15</sup>.

Portanto, recomendam-se informações sobre consumo alimentar associadas a dados bioquímicos e antropométricos para avaliação do estado nutricional de idosos<sup>12,15</sup>.

■ Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar e a medição dos indicadores de estado dietético servem de base para identificar a possível ocorrência de inadequação dietética ou estado nutricional alterado, e de base para posterior intervenção. Dietas inadequadas podem ser consideradas fator de risco para as DCNT<sup>73</sup>.

Deve-se salientar que mesmo que a avaliação indique consumo de determinado(s) nutriente(s) em excesso ou deficiente, isto não quer necessariamente dizer que o indivíduo apresente um estado nutricional alterado<sup>60,74,75</sup>. Sendo assim, a correção dessa inadequação, mediante a orientação nutricional, não implica melhora desse estado nutricional.

A avaliação do consumo alimentar é também importante ferramenta para planejamento e monitoramento de intervenções e do estado nutricional. Complementarmente, sugere-se uma investigação mais detalhada dos hábitos alimentares e de questões relacionadas a doenças, e de outros fatores que possam afetar esse consumo.

QUADRO 45.8		Medidas de avaliação bioquímica.	
Medidas		Índice	
Albumina		Status de proteína	
Pré-albumina		Desnutrição aguda	

Proteína sérica	Síntese visceral proteica
Hematócrito	Estado nutricional geral
Ferro	Anemia
Folato	
Vitamina B <sub>12</sub>	
Creatinina-altura	Massa muscular
Vitaminas e minerais	Concentração de vitaminas e minerais

Adaptado de Gariballa e Sinclair<sup>12</sup> e Shuman<sup>15</sup>.

Diversos métodos para avaliação do consumo alimentar têm sido propostos e podem ser aplicados a idosos, devendo sempre se ter em mente suas vantagens e desvantagens de critérios de aplicação e avaliação<sup>5,76</sup>. Os mais utilizados incluem o recordatório alimentar de 24 h, o registro alimentar e o questionário de frequência de ingestão<sup>5,76-78</sup>.

O recordatório de 24 h pode ser administrado por entrevistadores com menos treinamento em curto período de tempo. O avaliador pergunta o que o avaliado consumiu nas últimas 24 h. No entanto, é necessária a memória a curto prazo e como a dieta do indivíduo varia dia a dia, um único dia pode não ser representativo do padrão alimentar<sup>76</sup>.

O registro alimentar determina o número médio total de calorias e macro e micronutrientes ingeridos por dia. O re-gistro pode ser preenchido durante um, dois, três ou mais dias. Estudos com idosos fisicamente ativos têm utilizado o registro alimentar de 4 dias<sup>53-55</sup>. Os procedimentos incluem o registro de todos os alimentos ingeridos durante período de 24 h em 4 dias, sendo 2 dias do final de semana e os outros da semana, detalhando-se a quantidade, a forma de preparo, o horário de refeição e o local de consumo. Posteriormente, estima-se o consumo calórico e de macro e micronutrientes para 1 dia obtido da média dos 4 dias (Quadro 45.9). Sugere-se o preenchimento após cada refeição, considerando-se a diminuição da capacidade de memória do idoso e a amostragem de modelos ou imagens de alimentos que ajudariam a estimação do tamanho de porções. A possibilidade de subestimação do consumo alimentar deve ser considerada e, portanto, o avaliador deve estar consciente da padronização e apto para a explicação do método<sup>76,78</sup>. Além disso, o idoso precisa ser alfabetizado e fisicamente capaz de escrever<sup>16</sup>.

Assim como os registros alimentares e o recordatório de 24 h, os questionários de frequência alimentar são vastamente usados, sendo considerados instrumentos que fornecem dados tanto da quantidade como também da qualidade do consumo de alimentos<sup>77,79</sup>. O método tem como princípio verificar, a partir de uma lista de alimentos, a ingestão destes e a frequência de consumo em um período de tempo específico. Por se tratar de um método que necessita da memória, os registros alimentares poderiam complementar essa estimativa<sup>80</sup>. Pode haver subestimação porque nem todos os alimentos estão incluídos na lista<sup>76,80</sup>.



# ■ Anamnese sobre a utilização de medicamentos e seus efeitos colaterais

As doenças no envelhecimento requerem tratamentos específicos, que na maioria das vezes pressupõem o uso de diversos medicamentos. Além disso, verifica-se a automedicação com o aumento da idade<sup>81</sup>.

O uso de determinados medicamentos pode afetar a ingestão de alimentos e alterar a absorção, o metabolismo e a excreção dos nutrientes (Quadro 45.10)<sup>5,12,15,16</sup>.

## ■ Avaliação do nível de atividade física

O nível de atividade física é fundamental para se estabelecer o diagnóstico do estágio de atividade física em que o indivíduo se encontra para, a partir de então, ser elaborado um planejamento de atividade física de acordo com os objetivos e as necessidades individuais. O *Questionário Internacional de Atividade Física* (IPAQ, *International Physical Activity Questionnaire*), validado internacionalmente e no Brasil, pode ser utilizado para a determinação desse nível e pode ser autoaplicado, contanto que o avaliador explique o padrão de preenchimento de maneira adequada. Deve-se considerar uma possível superestimação do nível de atividade física por esse tipo de instrumento, como ocorre com todos os questionários que mensuram esta variável. O questionário é constituído de nove perguntas sobre frequência (vezes/semana) e duração (minutos/sessão) das atividades físicas em diferentes intensidades: vigorosa, moderada e o padrão de caminhada<sup>82</sup>. Os dados obtidos por meio do questionário poderão ser analisados da seguinte forma:

QUADRO45.9

Modelo de registro alimentar.

NOME:\_\_\_\_\_

DATA:\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

IDADE:\_\_\_\_\_anos

Sexo: masc. ( ) fem. ( )

Refeição	Horário	Local	Alimento	Quantidade


QUADRO 45.10

Interações medicamento-nutriente.

Medicamento	Ação
Antidepressivos tricíclicos	↑ apetite
Antiácidos, tetraciclina, AINE	↓ absorção vitaminas e minerais
Glicosídio cardíaco (digoxina)	↓ ingestão de alimentos
Laxativos à base de óleo mineral	↓ absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K)
Antipsicóticos (fenotiazinas)	↓ ingestão de alimentos
Diuréticos	Perda de sódio, potássio, zinco e magnésio
Ácido salicílico	Deficiência de ferro
Fenobarbital	Alteração do metabolismo da vitamina D
Corticoides	↑ apetite, ↓ absorção de cálcio, desequilíbrio de eletrólitos, alteração do metabolismo da glicose

AINE = anti-inflamatórios não esteroidais. Adaptado de Chandra et al.<sup>5</sup>, Gariballa e Sinclair<sup>12</sup>, Shuman<sup>15</sup> e Ausman e Russel<sup>16</sup>.

- Muito ativo: aquele que cumpriu as recomendações de:
  - Vigorosa:  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 30$  min por sessão
  - Vigorosa:  $\geq 3$  dias/semana e  $\geq 20$  min por sessão + moderada
  - E/ou caminhada:  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 30$  min por sessão
- Ativo: aquele que cumpriu as recomendações de:
  - Vigorosa:  $\geq 3$  dias/semana e  $\geq 20$  min por sessão
  - Ou moderada ou caminhada:  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 30$  min por sessão
  - Ou qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/semana e  $\geq 150$  min/semana (caminhada + moderada + vigorosa)
- Irregularmente ativo: aquele que pratica atividade física, porém, insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou à duração. Para essa classificação, soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa)
- Sedentário: aquele que não fez nenhuma atividade física por pelo menos 10 min contínuos durante a semana.

## ■ Avaliação do gasto energético

O gasto energético diário em geral é estimado pela soma da taxa metabólica basal (TMB) e das necessidades energéticas da atividade física, e da termogênese da dieta. Diversas equações para estimar a TMB foram propostas, contudo, algumas incorrem no erro da superestimação<sup>15,16</sup>. Recomenda-se a equação da OMS, que leva em consideração o peso corporal (Quadro 45.11)<sup>15,16,83</sup>. A energia despendida com a atividade física pode ser calculada mediante a utilização de uma lista que inclui o custo energético de diversas atividades, proposta por Ainsworth *et al.*<sup>84</sup> (Quadro 45.12). O gasto energético de cada atividade é expresso em equivalentes metabólicos (MET, *metabolic equivalents*). Um MET corresponde a um consumo de oxigênio de aproximadamente  $3,5 \text{ mL} \times \text{kg (peso corporal)}^{-1} \times \text{minuto}^{-1}$  ou  $1 \text{ kcal} \times \text{kg (peso corporal)} \times \text{hora}^{-1}$ <sup>84</sup>. A maneira mais precisa de se determinar o custo energético de uma atividade em quilocalorias é medir as quilocalorias gastas durante o repouso (p. ex., a taxa metabólica de repouso) e multiplicar este valor por valores de MET listados no compêndio. Como a taxa metabólica de repouso é bastante próxima a  $1 \text{ kcal.kg de peso corporal}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , o custo energético das atividades pode ser expresso como múltiplos da taxa metabólica de repouso. Ao se multiplicar o peso corporal em quilogramas pelo valor de MET e a duração da atividade, é possível estimar o gasto energético em quilocalorias que é específico ao peso corporal de um indivíduo<sup>84</sup>. Por exemplo, um sujeito de 60 kg que anda de bicicleta por 40 min gastaria o seguinte:  $(4 \text{ MET} \times 60 \text{ kg de peso corporal}) \times (40 \text{ min}/60 \text{ min}) = 160 \text{ kcal}$ .

Outra forma mais simplificada de calcular o gasto energético total diário seria multiplicar o valor da taxa metabólica basal por algum fator de atividade realizada pelo indivíduo ou multiplicar o peso corporal por um determinado fator (kcal/kg/dia) (Quadro 45.13). Para sujeitos aposentados e que não praticam qualquer atividade física durante o tempo de lazer, sugere-se multiplicar o valor da TMB pelo fator 1,4<sup>15,83</sup>.

## QUADRO 45.11

### Equações para estimar a taxa metabólica basal (TMB) de indivíduos > 60 anos de idade<sup>69</sup>

- Sexo feminino:  $TMB = 13,5 \times P + 487$
- Sexo masculino:  $TMB = 10,5 \times P + 596$

P = peso.

## QUADRO 45.12

### Resumo do compêndio de atividades físicas: atividades e intensidades em equivalentes metabólicos (MET).

MET	Atividade geral	Atividade específica
5,0	Ciclismo	Ciclismo, pedalando monociclo
4,0	Ciclismo	Ciclismo < 16 km/h, geral, lazer
3,5	Exercício de condicionamento	Calistenia, exercício em casa, esforço leve a moderado, geral
5,5	Exercício de condicionamento	Exercícios em centros de saúde (academias), geral
2,5	Exercício de condicionamento	Alongamento leve
4,0	Exercício de condicionamento	Hidroginástica (aeróbica, calistênica/localizada)
3,0	Exercício de condicionamento	Levantar peso (pesos livres), esforço leve ou moderado, rotina leve, geral
3,0	Dança	Dança de salão devagar (p. ex., samba, valsa)
1,5 a 2,0	Miscelânea	Sentado, artes e artesanato, esforço leve a moderado
2,5	Caminhar	Caminhar 3 km/h, terreno plano, lento
3,5	Caminhar	Caminhar por prazer
3,0	Caminhar	Caminhar com cachorro ou caminhar 4 km/h, terreno plano

3,3	Caminhar	Caminhar 5 km/h, terreno plano, ritmo moderado
3,8	Caminhar	Caminhar 5,5 km/h, terreno plano, ritmo rápido para exercitar-se
5,0	Caminhar	Caminhar 6,5 km/h, terreno plano, ritmo muito rápido
7,0	Atividades aquáticas	Nadar estilo livre em velocidade lenta, esforço leve a moderado
6,0	Atividades aquáticas	Nadar por lazer, sem viradas, geral

Adaptado de Ainsworth et al.<sup>84</sup>.

De forma prática, a influência termogênica do alimento consumido é determinada como sendo 10% da soma da TMB e da energia consumida durante a prática da atividade física. Porém, essa estimativa é bastante subjetiva, uma vez que existem vários fatores que alteram a termogênese da dieta, como o próprio fracionamento das refeições e a composição da dieta (proteínas em quantidades aumentadas promove maior gasto energético com a termogênese da dieta, que pode chegar até 15% do gasto calórico total)<sup>15,16</sup>.

A partir desses dados, verifica-se se há equilíbrio entre a ingestão energética e o gasto energético total e então, posteriormente, de acordo com as recomendações nutricionais, são feitas as correções das possíveis inadequações.

Por outro lado, é importante enfatizar que a prática da atividade física não somente eleva a taxa metabólica basal, particularmente, como também aumenta a termogênese da atividade física e atenua o aumento dos estoques centrais e totais de gordura corporal. Contudo, o grau dessas mudanças depende de características biológicas individuais e do tipo e da duração do exercício<sup>11,85-87</sup>.

## ► Necessidades nutricionais

O idoso deve consumir uma dieta variada, saudável e equilibrada, assim como toda a população. Alguns autores relatam que as necessidades diárias de calorias e de lipídios não são muito diferentes das de grupos mais jovens, no entanto, outros acreditam que as necessidades nutricionais ainda não estão bem definidas, uma vez que a maioria dos estudos sobre estimativa das necessidades energéticas é baseada nos mesmos princípios empregados para jovens adultos<sup>14</sup>. As RDA<sup>88</sup> são aplicáveis a indivíduos saudáveis, mas podem não ser apropriadas àqueles que apresentam alguma doença. As RDA não consideram o funcionamento adequado do organismo, a interação medicamento/nutriente, nutriente/nutriente e o uso frequente de medicamentos, que pode afetar absorção, excreção e utilização de nutrientes. Quando se trata de idosos fisicamente ativos, infelizmente existem poucas pesquisas que definam as necessidades nutricionais<sup>12,89</sup>. Por outro lado, o comitê do Food and Nutrition Board, do Institute of Medicine dos EUA, definiu novos valores de referência para ingestão de nutrientes. A *dietary reference intake* (DRI) constitui-se em

um grupo de quatro valores de referência de ingestão de nutrientes com maior abrangência que as RDA e leva em consideração o risco de redução de doenças crônicas não transmissíveis (não somente ausência de sinais de deficiência). Diversas alterações foram feitas, incluindo, por exemplo, valores de necessidades energéticas diárias baseadas no nível de atividade; a criação de mais estágios de vida: 51 a 70 anos e maior que 70 anos de idade, considerando o envelhecimento populacional; a inclusão do limite superior tolerável de ingestão, que é o valor mais alto de ingestão diária continuada de um nutriente que aparentemente não oferece qualquer efeito adverso à saúde em quase todos os indivíduos de um estágio de vida ou gênero; entre outras<sup>90,91</sup>. Além disso, houve também alterações gerais das recomendações de macro e micronutrientes de acordo com o estágio de vida. No entanto, vale ressaltar que foram estabelecidas para as populações dos EUA e do Canadá e não para os países em desenvolvimento<sup>90,91</sup>.

QUADRO 45.13		Fatores para estimar o gasto energético total de acordo com diferentes níveis de atividades físicas para mulheres e homens.
Nível de atividade física	Fator da atividade (× TMB)	Gasto energético (kcal/kg/dia)
Muito leve		
Homens	1,3	31
Mulheres	1,3	30
Leve		
Homens	1,6	38
Mulheres	1,5	35
Moderado		
Homens	1,7	41
Mulheres	1,6	37
Intenso		
Homens	2,1	50
Mulheres	1,9	44

TMB = taxa metabólica basal. Adaptado de Shuman<sup>15</sup>.



Com base nessas informações, os valores de DRI poderão ser utilizados como referência das quantidades a serem consumidas de cada nutriente, procurando sempre complementá-los com informações sobre outros aspectos que poderão influenciar diretamente o estado nutricional do idoso<sup>91</sup> (Quadros 45.14 a 45.16).

### ■ Necessidades energéticas

Existem poucos dados na literatura sobre as necessidades energéticas de idosos ativos<sup>14,56,85,92</sup>. As mudanças fisiológicas e funcionais que alteram o estado nutricional prejudicam a determinação. Embora essas mudanças contribuam para o maior risco nutricional, não são suficientes para precipitar um estado grave de deficiência<sup>5,12,13</sup>.

O gasto energético total (GET) declina com o aumento da idade, o que contribui para a diminuição das necessidades energéticas<sup>11,87,92</sup>. Tem sido atribuída à redução do GET, à diminuição da TMB de aproximadamente 7,5% entre os 50 e os 70 anos e mais 10% dos 70 aos 80 anos de idade, causada pela redução da massa muscular, e à redução do nível de atividade física, principalmente das atividades da vida diária<sup>11,92</sup>. Com o envelhecimento, a diminuição do efeito térmico dos alimentos contribui também para a diminuição das necessidades energéticas<sup>15</sup>. No entanto, o declínio do nível de atividade física parece ser o principal fator que promove a redução do GET<sup>11,92</sup>. O equilíbrio entre a ingestão energética e o gasto energético em idosos fisicamente ativos é muito importante para o controle do peso corporal<sup>14,33,34</sup>. Além disso, uma quantidade insuficiente de calorias ingeridas originará sensação de fadiga precoce e cansaço<sup>11,14,34</sup>.

QUADRO 45.14		Dietary reference intake (DRI) <sup>91</sup> : ingestão de vitaminas recomendada para idosos.								
Grupo	Vitamina A (µg/dia)	Vitamina C (mg/dia)	Vitamina D (µg/dia)	Vitamina E (mg/dia)	Vitamina K (µg/dia)	Tiamina (mg/dia)	Riboflavina (mg/dia)	Niacina (mg/dia)	B <sub>6</sub> (mg/dia)	Folato (µg/dia)
Homens										
51 – 70 anos	900	90	10	15	120	1,2	1,3	16	1,7	400
> 70 anos	900	90	15	15	90	1,2	1,3	16	1,7	400
Mulheres										
51 – 70 anos	700	75	10	15	120	1,1	1,1	14	1,5	400
> 70 anos	700	75	15	15	90	1,1	1,1	14	1,5	400

QUADRO 45.15

Dietary reference intake (DRI)<sup>91</sup>: ingestão de minerais recomendada para idosos.

Grupo	Cálcio (mg/dia)	Fósforo (mg/dia)	Magnésio (mg/dia)	Selênio (µg/dia)	Ferro (mg/dia)	Zinco (mg/dia)	Iodo (µg/dia)	Manganês (mg/dia)	Cobre (µg/dia)	Cromo (µg/dia)
<b>Homens</b>										
51 – 70 anos	1,2	700	420	55	8	11	150	2,3	900	30
> 70 anos	1,2	700	420	55	8	11	150	2,3	900	30
<b>Mulheres</b>										
51 – 70 anos	1,2	700	320	55	8	8	150	1,8	900	20
> 70 anos	1,2	700	320	55	8	8	150	1,8	900	20

QUADRO 45.16

Dietary reference intake (DRI)<sup>91</sup>: ingestão de macronutrientes recomendada para idosos.

Grupo	Energia (kcal)	Proteínas (g/dia)	Carboidratos (g/dia)	Gorduras (%/kcal)	Ômega-6 (g/dia)	Ômega-3 (g/dia)	Fibra total (g/dia)	Líquidos (λ)
<b>Homens</b>								
51 a 70 anos	2.204	68	130		14	1,6	30	3,7
> 70 anos	2.054	68	130		14	1,6	30	2,6
<b>Mulheres</b>								
51 a 70								

anos								
> 70 anos	1.873	48	130		11	1,1	21	2,1
Variação%		10 a 35	45 a 65	20 a 35	5 a 10	0,6 a 1,2		

Embora as DRI para ingestão energética caiam com a idade, não levam em consideração a diminuição da TMB e do nível de atividade física relacionados ao envelhecimento<sup>88,90,91</sup>. Além disso, pode-se subestimar as necessidades energéticas de idosos ativos. Apesar do declínio da TMB associado à idade, a prática da atividade física aumenta a TMB, elevando desta forma o gasto energético total<sup>63,85-87</sup>. Poehlman *et al.*<sup>87</sup> demonstraram claramente que idosos ativos apresentavam maior taxa metabólica basal que os sedentários. Já Hunter *et al.*<sup>86</sup> mostraram que, em resposta a um treinamento de resistência, houve aumento do gasto energético total, em virtude do aumento da taxa metabólica basal e da prática da atividade física por idosos.

Embora a termogênese da dieta represente uma porcentagem pequena do gasto energético total (aproximadamente 10%), é importante para a regulação do peso corporal. A diminuição da termogênese associada à idade reduz as necessidades energéticas de idosos e pode contribuir para o aumento da gordura corporal<sup>14</sup>.

Portanto, os valores das necessidades energéticas devem ser adaptados à redução da taxa metabólica basal, ao estado nutricional e ao nível de atividade física. Se a ingestão calórica exceder o gasto energético, o resultado será o ganho de peso e se o gasto energético exceder as necessidades calóricas, ocorrerá perda de peso.

Em contrapartida, pesquisas nutricionais indicam redução da ingestão energética diária com o aumento da idade. No entanto, essa redução parece ser insuficiente para compensar a diminuição do gasto energético que acontece com o envelhecimento, resultando em equilíbrio energético positivo e ganho de gordura total e localizada<sup>12,14,85</sup>.

## ■ Necessidades de proteínas

O consumo adequado de proteína é fundamental para a manutenção da massa muscular e da força, que diminuem com o aumento da idade<sup>11,14,34</sup>. Além disso, quando as necessidades energéticas do indivíduo não são satisfeitas, os aminoácidos da proteína serão utilizados como fonte de energia, não cumprindo, assim, sua função de síntese proteica. Por outro lado, o treinamento de resistência ou com pesos tem sido proposto como estratégia para aumentar a força muscular e preservar a massa muscular<sup>36,63</sup>. Desse modo, tanto o exercício com pesos quanto o consumo adequado de proteínas devem ser estimulados para que ambos promovam a diminuição ou a neutralização desse declínio e/ou a melhora da qualidade de vida.

As proteínas participam da formação de hormônios, enzimas e anticorpos e também promovem a reparação tecidual<sup>93</sup>.

Sugere-se uma ingestão de 0,8 g de proteína de alto valor biológico por quilograma de peso ao dia, para idosos saudáveis, compondo de 12 a 14% dos nutrientes ingeridos<sup>14,90</sup>. Klein e Rogers<sup>94</sup> recomendam a ingestão de pelo menos 1 g/kg de peso corporal por dia de proteínas, com ajustes dos valores em casos de doenças ou ingestão energética não adequada. Já em estudos

dos valores em casos de doenças ou ingestão energética não adequada. Já em estudos retrospectivos, observou-se ingestão segura de proteínas para idosos de 1 a 1,25 g/kg/dia<sup>95</sup>.

Valores superiores de proteínas poderão promover digestão difícil e prolongada, sobrecarga hepática e renal e sinais de desidratação, e interferir na absorção do cálcio (que pode trazer consequências negativas à manutenção da massa óssea) e os produtos cetogênicos produzidos poderão dificultar o desempenho cognitivo<sup>8,48,96</sup>.

Quantidades de proteínas inferiores a 10% podem provocar um déficit de proteínas, comprometendo a regeneração celular e o estado nutricional do idoso<sup>14,94</sup>.

No entanto, as recomendações podem subestimar os requerimentos proteicos de idosos que praticam atividade física regular, principalmente os que fazem exercícios com pesos<sup>97</sup>.

Tem-se proposto que o treinamento com pesos aumenta as necessidades diárias de proteínas<sup>62</sup>. Um estudo verificou que a ingestão de 1,2 g/kg de peso/dia de proteínas não alterou a força e o tamanho muscular em idosos saudáveis que praticavam exercícios de resistência e atividades predominantemente aeróbicas<sup>98</sup>. Em outro estudo, a hipertrofia muscular induzida por um treinamento de resistência não diferiu significativamente entre idosos que consumiram uma dieta com carne vermelha como fonte predominante de proteína e idosos que consumiram uma dieta ovolactovegetariana, com a soja como fonte predominante de proteína. Lembrar que ambos os grupos apresentaram ingestão adequada de proteínas<sup>99</sup>.

A suplementação com creatina tem sido alvo de muitas pesquisas pelo seu papel ergogênico e por aumentar a massa muscular. No entanto, parece que a suplementação oral com creatina não promove benefícios adicionais para a composição corporal e a força quando associada ao exercício de resistência em idosos<sup>100</sup>. Vale ressaltar que a suplementação com creatina pode oferecer aumento da função renal, que, por outro lado, está reduzida em idosos<sup>101</sup>. Além disso, ainda não estão claros quais seriam os efeitos da suplementação crônica de creatina na saúde de idosos<sup>102</sup>.

Portanto, a ingestão de proteínas deve ser de pelo menos 1 g/kg de peso corporal por dia entre idosos fisicamente ativos saudáveis<sup>14</sup>. As proteínas podem ser encontradas em carnes, leite, iogurte, queijos, ovos, feijões, soja, lentilhas e grão-de-bico<sup>103</sup>.

## Soja

Pertencente à família das leguminosas, a soja é uma valiosa fonte proteica e tem sido bastante estudada por seus prováveis efeitos estrogênicos no perfil lipídico, na massa óssea e em alguns tipos de câncer<sup>73,104–108</sup>. Apresenta na sua composição química 30 a 45% de proteína e 15 a 20% de lipídios<sup>103</sup>. As isoflavonas, genisteína e daidzeína, são os componentes químicos mais estudados da soja. Por apresentarem semelhança estrutural com o estradiol, possuem ação estrogênica fraca, mas suficiente para ocupar alguns receptores estrogênicos do citoplasma, impedindo a chegada excessiva de hormônio ao núcleo. Dessa forma, esses componentes químicos podem evitar que esse hormônio exerça seus efeitos negativos, como aumentar o risco de câncer de mama. Na ausência de estrogênio, essas substâncias têm efeito estrogênico e substituem o hormônio que está em baixo nível, podendo reduzir o risco de doenças cardiovasculares e osteoporose, advindos da ausência do estrogênio humano<sup>105–108</sup>. É importante salientar que, segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo, a isoflavona não pode ser considerada uma terapia hormonal e, portanto, não deve ser utilizada com esta função<sup>109</sup>.

Uma recente pesquisa que acompanhou 64.915 mulheres chinesas com idade entre 40 e 70 anos

de doenças cardiovasculares<sup>108</sup>.

Anderson *et al.*<sup>73</sup> realizaram uma metanálise que incluiu 38 estudos sobre os efeitos da soja nos níveis de lipoproteínas. A maioria dos estudos incluídos revelou que a proteína da soja, quando comparada com a proteína do leite (caseína), promoveu decréscimo das concentrações de colesterol total, de triglicerídios e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*) e nenhum efeito nas concentrações de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL, *high density lipoprotein*). Têm-se sugerido vários mecanismos da ação da soja nas concentrações de lipoproteínas, incluindo as diferentes concentrações de aminoácidos, influências hormonais e endócrinas, digestibilidade e aumento na excreção de sais biliares, metabolismo hepático, regulação da atividade do receptor para colesterol de LDL, ou um efeito de algum componente não nutritivo, mas o que realmente se propõe é a combinação de todos estes mecanismos. Sabe-se também que a proteína da soja é mais rica em ácidos graxos poli-insaturados e, portanto, poderia exercer efeito positivo no metabolismo de eicosanóides<sup>104,105</sup>.

Em outubro de 1999, a Food and Drug Administration (FDA) divulgou um documento reconhecendo que o consumo diário de 25 g de proteína da soja contribui para a prevenção de doença coronariana, devido à redução do nível de colesterol plasmático<sup>110</sup>.

Outra revisão que considerou especificamente a influência dos fitoestrógenos na massa óssea concluiu que dietas ricas em fitoestrógenos têm pouco efeito na massa óssea a longo prazo, embora a magnitude do efeito e o(s) exato(s) mecanismo(s) da ação sejam ainda teóricos<sup>106</sup>. Além disso, os resultados obtidos de estudos em humanos quanto ao efeito das isoflavonas na osteoporose são limitados e são necessários estudos adicionais para verificar seu papel na prevenção dessa doença e no risco de quedas<sup>106,111</sup>.

Em relação aos fogachos, a maioria dos estudos revelou mínimos efeitos da soja nesses sintomas, não demonstrando qualquer vantagem das isoflavonas sobre o placebo no alívio desses sintomas<sup>112</sup>.

As isoflavonas podem também bloquear o crescimento de células cancerígenas, pela capacidade de inibição de determinadas enzimas envolvidas no crescimento e na regulação celular<sup>107,113</sup>. Alguns estudos epidemiológicos relataram efeito protetor da proteína da soja nos tecidos mamários devido às taxas reduzidas de câncer de mama em países do leste da Ásia, onde a soja é parte predominante da dieta<sup>107</sup>.

Portanto, apesar de alguns estudos apresentarem dados que não sustentam determinados efeitos da soja, o seu consumo deve ser estimulado na terceira idade, pois é um alimento rico em proteínas, fibras solúveis e insolúveis, vitaminas, minerais e fitoquímicos, nutrientes fundamentais para a saúde do idoso. É rica também em ácidos graxos poli-insaturados, os quais apresentam efeito benéfico nas concentrações de lipoproteínas plasmáticas<sup>15,93,103</sup>.

## ■ Necessidades de carboidratos

Os carboidratos fornecem a energia necessária para o desenvolvimento e a manutenção de todas as funções celulares, preservam as proteínas, ativam o metabolismo e são importantes para o sistema nervoso central, o qual utiliza a glicose como único substrato energético. Além disso, é fundamental para a manutenção da reserva de glicogênio hepático e a ressíntese rápida de glicogênio muscular. Uma dieta pobre em carboidratos leva à perda de glicogênio hepático, resultando em menor conteúdo de glicose no sangue, e a falta de glicogênio muscular diminui a

resultando em menor conteúdo de glicose no sangue, e a falta de glicogênio muscular diminui a capacidade de realizar trabalho. Por outro lado, uma dieta rica em carboidratos eleva as reservas de glicogênio e melhora o desempenho físico durante a atividade. Outra vantagem oferecida pela ingestão de carboidratos é que os alimentos-fonte são de baixo custo<sup>114</sup>.

Portanto, a dieta deve ser composta de aproximadamente 50 a 60% do valor energético total ingerido proveniente de carboidratos<sup>14,56,114</sup>.

Recomenda-se a prioridade de carboidratos complexos, cujo índice glicêmico seja reduzido, como forma de minimizar os picos de hiperglicemia, seguidos por hipoglicemia temporária, comumente observados em situações de intolerância à glicose. Essa condição de intolerância é devida à diminuição da secreção de insulina e à redução da resposta dos tecidos à sua ação, ou ainda ao diabetes tipo 2, alterações estas que podem estar presentes com o aumento da idade<sup>115</sup>.

A ingestão desses carboidratos é fundamental também para garantir o uso ótimo durante a prática da atividade física. Do mesmo modo, alimentos fontes de carboidratos complexos como pão, arroz, macarrão e cereais integrais, batata e algumas hortaliças são importantes carreadores de vitaminas do complexo B, imprescindíveis para o adequado funcionamento do metabolismo energético, de certos minerais e de fibras alimentares<sup>15,16,114,115</sup>.

Os carboidratos simples como glicose e sacarose deverão representar somente 10% do total. Um consumo excessivo pode ocasionar maior predisposição para o aparecimento de alterações digestórias e de aumento de peso corporal<sup>15,16,114</sup>.

Quanto à atividade física, não existem recomendações de carboidratos para idosos atletas ou fisicamente ativos, mas durante exercícios com mais de 1 h de duração e de intensidade elevada poderá haver diminuição dos estoques de glicogênio musculares. Nesse caso, o consumo de carboidratos de alto índice glicêmico em forma líquida ou sólida, durante a atividade, poderá minimizar esse efeito. Depois de treinamento prolongado, competição ou exercício de longa duração, as reservas de glicogênio nos músculos deverão ser restabelecidas com a ingestão de carboidratos logo após a atividade física<sup>115</sup>.

Um distúrbio que pode ser encontrado na velhice é a intolerância à lactose. A atividade da lactase diminui com a idade, provocando absorção dificultosa da lactose. Essa diminuição é uma alteração decorrente do aumento da idade e a alimentação pobre em lactose não previne tal declínio. Por outro lado, pequenas quantidades de lactose dietética, contidas em até 250 ml de leite, podem ser toleradas pela maioria dos adultos que não digerem bem a lactose<sup>15,16</sup>. Outra sugestão seria a ingestão do leite isento de lactose, comumente encontrado em mercados.

## ■ Fibras

A ingestão de fibras está associada a menor frequência de ganho de peso e doenças como as diverticuloses, o câncer de cólon, as doenças cardiovasculares e o diabetes melito<sup>47,49,116</sup>.

Além disso, a inclusão das fibras na dieta regulariza o trânsito intestinal, minimizando a constipação intestinal crônica, sendo este um distúrbio que varia em uma faixa de prevalência de 2 a 28% no grupo de idosos<sup>21,14</sup>. Uma revisão sobre os estudos que abordaram os problemas intestinais mais frequentes em idosos verificou que a constipação e o uso de laxantes aumentam com a idade e são mais frequentes nas mulheres e em idosos com baixo nível socioeconômico. O estudo mostrou a importância da história sobre medicamentos, pois estes são a causa de mais de 40% dos casos de constipação intestinal crônica e quase sempre usados de forma não adequada.



comparação com o placebo<sup>21</sup>.

A redução dos movimentos peristálticos, o sedentarismo, o consumo inadequado de fibras e de líquidos, o menor volume de alimentos e a ingestão de medicamentos com ação obstipante contribuem para a constipação intestinal. Nesse caso, a fibra insolúvel tem maior efeito no volume fecal, aumentando a capacidade de absorver a água. As principais fontes dessa fibra incluem os farelos de trigo, milho, arroz, centeio e os correspondentes produtos derivados, como o pão integral<sup>117</sup>.

Por outro lado, o papel das fibras solúveis no metabolismo é de extrema importância para os idosos. As fibras solúveis diminuem a velocidade de absorção da glicose no intestino e, portanto, tendem a estabilizar as concentrações pós-prandiais de glicose e insulina sanguíneas<sup>16</sup>. As fibras solúveis também reduzem a concentração sérica de colesterol<sup>16,49</sup>. Esse efeito parece advir de sua capacidade de absorver ácidos biliares, reduzindo a absorção do colesterol endógeno, utilizado para o processo de síntese dos ácidos biliares<sup>49,114</sup>. Como exemplo, citam-se a pectina das frutas, dos vegetais e das leguminosas, especialmente maçãs, laranjas e cenouras; a  $\beta$ -glicana da aveia e da cevada; as gomas de legumes e leguminosas e as mucilagens encontradas nas algas marinhas<sup>103,114</sup>.

Outro aspecto importante é que a energia produzida pelo metabolismo bacteriano das fibras é utilizada pelas próprias bactérias para seu crescimento e manutenção, melhorando a flora intestinal<sup>114</sup>.

A ingestão dietética recomendada é de 20 a 30 g/dia, com a ingestão de frutas, hortaliças, legumes, raízes, cereais integrais, pão e arroz integral, farelos e grãos<sup>5,12,16,90,103,117</sup>.

O excesso de fibras, entretanto, deve ser evitado, pois estas se ligam a algumas vitaminas e minerais ( $Zn^{++}$  e vitaminas lipossolúveis, por exemplo), reduzindo sua absorção<sup>118,119</sup>.

A atividade física tem-se mostrado benéfica para a função intestinal, por estimular o peristaltismo e reduzir o tempo de trânsito intestinal. Além disso, diversos estudos mostram efeito benéfico da atividade física para o câncer de cólon<sup>120</sup>. Uma revisão sistemática da literatura com 23 artigos propôs mecanismos de associação entre o câncer de cólon e a atividade física, que incluíram mudanças no tempo de trânsito gastrointestinal, alteração da função imunológica e níveis de prostaglandinas, assim como mudanças nos níveis de insulina, secreção de bile, colesterol sérico e perfil hormonal gastrointestinal e pancreático<sup>121</sup>. Outra possível explicação seria que a atividade física diminui a obesidade, os níveis de colesterol e o sedentarismo, sendo este último considerado fator de risco para o câncer de cólon<sup>67,122</sup>.

É provável também que não somente um mecanismo seja responsável pela redução do risco de câncer observada em estudos epidemiológicos e com animais e, portanto, os benefícios observados da atividade física para o câncer de cólon podem ser uma combinação desses e de outros fatores<sup>121</sup>.

## ■ Necessidades de lipídios

Os lipídios devem ser ingeridos com cautela pela sua riqueza em energia; no entanto, são fundamentais para o funcionamento do organismo e para a prática da atividade física, pois além de servirem de reserva de energia potencial, fazem parte da composição de algumas estruturas e hormônios, protegem órgãos e vísceras, promovem o isolamento térmico e ajudam a absorção e o transporte de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K)<sup>123</sup>.

transporte de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K)<sup>123</sup>.

Recomenda-se, de modo geral, que a ingestão de lipídios seja de 20 a 30% do valor calórico total da dieta. No entanto, as gorduras de origem animal, que são saturadas na maioria, não devem ultrapassar 10% do valor calórico total em função de sua associação com inúmeras doenças, principalmente a doença coronariana. As gorduras saturadas são encontradas em maiores proporções em carnes, ovos, leite e derivados<sup>14,34,103,123</sup>.

O consumo de lipídios acima dos valores recomendados pode contribuir para um quadro de obesidade e elevação das taxas de colesterol e triglicerídios no sangue, com risco do aparecimento das DCNT<sup>124,125</sup>.

Há evidências também de que o aumento do consumo de gorduras saturadas esteja associado ao diabetes tipo 2<sup>125</sup>.

Os outros dois terços dos lipídios deverão ser mono e poli-insaturados, que podem ser encontrados em gorduras de origem vegetal contendo maior proporção de ácidos graxos. A ingestão de ácidos graxos essenciais (AGE), que são os ácidos graxos poli-insaturados, é importante, pois não são sintetizados pelo nosso organismo. Esses incluem o ácido linoleico ou ômega-6, que deve ser ingerido em doses de 11 a 14 g/dia e pode ser encontrado em frutas oleaginosas como as nozes e as castanhas, sementes e óleos de soja, girassol e milho, e o ácido  $\alpha$ -linolênico ou ômega-3, em doses de 1,1 a 1,6 g/dia, e que pode ser encontrado em óleos de canola e de linhaça, em peixes de águas frias como arenque, cavala, truta, salmão e sardinha e em algas<sup>90,103,123</sup>.

Alguns estudos demonstram associação entre o alto consumo de peixe e de ácido graxo ômega-3 e a redução do risco de infarto trombotico em mulheres e que a ingestão de peixe pode proteger contra a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico<sup>126</sup>.

Quanto ao consumo de colesterol, recomenda-se não exceder os 300 mg/dia<sup>14</sup>.

Já o ácido graxo monoinsaturado presente em maior quantidade na dieta é o ácido oleico, que está no azeite de oliva, no óleo de canola, na azeitona, no abacate e em oleaginosas. Seu consumo está associado à diminuição do colesterol de LDL, da suscetibilidade de oxidação da LDL, redução da agregação plaquetária e redução do risco cardiovascular<sup>124–127</sup>.

Uma revisão de Lairon<sup>7</sup>, sobre alguns artigos que examinaram a dieta mediterrânea (rica em gorduras monoinsaturadas, vegetais, legumes e frutas e pobre em carnes e produtos lácteos), demonstrou existir relação inversa entre a adoção desta dieta e as taxas de mortalidade, mesmo em idosos, e menor risco cardiovascular com o consumo de óleo de oliva.

Conclui-se, portanto, que as gorduras mais indicadas para a dieta de indivíduos idosos envolvidos regularmente com a prática de atividade física são as insaturadas, principalmente as monoinsaturadas, provenientes de alimentos de origem vegetal e de alguns peixes de água fria<sup>7,124,125</sup>.

No entanto, deve-se atentar para a oxidação e a transformação da gordura da forma *cis* para a *trans*, cujos prejuízos para a saúde residem no aumento do risco de desenvolvimento de câncer. Essa alteração de *cis* para *trans* ocorre principalmente durante o processo de hidrogenação e aquecimento excessivo na presença do oxigênio. Portanto, deve-se orientar os indivíduos ativos durante o processo de envelhecimento quanto à forma ideal de preparo dos alimentos, evitando aquecer em demasia gorduras como margarinas vegetais<sup>128</sup>.

## ■ Necessidades de micronutrientes

As vitaminas e os minerais não fornecem energia, mas são fundamentais para a manutenção do metabolismo dos alimentos e a produção energética. Tanto a deficiência como o excesso podem ser prejudiciais ao organismo. Além disso, as vitaminas e os minerais fazem parte de compostos como enzimas, hormônios e secreções<sup>129,130</sup>.

Claramente, a capacidade de praticar atividade física é reduzida pela nutrição deficiente não somente em macronutrientes, mas também em micronutrientes, sendo uma dieta equilibrada a base importante para o ótimo desempenho<sup>115</sup>.

O uso de suplementos vitamínicos e de minerais pelos idosos merece um comentário à parte, pois existem situações relacionadas ao envelhecimento e ao uso de dietas inadequadas que fazem com que os idosos estejam mais propensos a ter carência de algumas vitaminas e minerais. Esse fato não justifica o uso indiscriminado desses suplementos, visto que a maior parte deles consome uma dieta adequada e não mostra sinais clínicos de deficiência vitamínica e benefícios desta prática<sup>17,60,74,75,129,136</sup>.

A deficiência de vitaminas é mais evidenciada em idosos que em jovens devido à baixa ingestão de alimentos, ao aumento da incidência de doenças que podem interferir na ingestão, na absorção, no metabolismo e na utilização, pelas próprias alterações funcionais decorrentes do aumento da idade ou até pela prática da atividade física<sup>15,16,75,123,131,132</sup>. No entanto, as informações sobre esse assunto e envelhecimento ainda são escassas e não claras.

Verificou-se em alguns estudos que a média de consumo diário das vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C e niacina se encontrava dentro ou acima do valor estabelecido pela NRC/RDA – 1989<sup>133</sup>.

Por outro lado, estudos com a população idosa canadense demonstraram que 10 a 28% estavam sob o risco de deficiência de cálcio, betacaroteno e vitaminas D, A e C, e que, de acordo com os níveis séricos de micronutrientes, as deficiências de vitamina C, zinco, ferro, proteína, vitamina D e vitamina B<sub>6</sub> eram as mais frequentes. Os autores observaram que o maior problema nutricional nessa população parece ser a baixa ingestão energética, a deficiência de cálcio, zinco, ferro e vitaminas C, D e A e o excesso de ingestão de gorduras<sup>5</sup>.

Uma pesquisa realizada na Inglaterra com indivíduos acima de 65 anos de idade mostrou ingestão de nutrientes adequada para a maioria dos micronutrientes, com exceção da vitamina D e de magnésio, potássio e cobre. Verificou também que uma grande proporção de pessoas que morava em instituições apresentou índices bioquímicos inadequados de vitamina C, ferro, riboflavina e folato<sup>134</sup>.

No entanto, nem sempre que o consumo de vitaminas for inadequado significa que haja alterações de níveis séricos e de estoques no organismo<sup>60,74,75</sup>. Essas variações relacionadas aos estudos podem ser explicadas pelas diferenças regionais e de nível socioeconômico que influenciam os hábitos alimentares.

Visando à diminuição da deficiência de vitaminas em idosos, o incentivo à prática da atividade física seria de enorme valia, pois além de melhorar a saúde geral, estimularia a ingestão de maior volume de alimentos. Dados de um importante estudo (SENECA) realizado na Europa, envolvendo 12 países, demonstraram que com o aumento da ingestão energética por idosos houve diminuição da prevalência de ingestão inadequada de micronutrientes. Os autores verificaram que a tendência à redução da ingestão energética com o aumento da idade é preocupante, pois a quantidade não supre uma ingestão adequada de todos os micronutrientes essenciais<sup>75</sup>.

Uma vitamina que deve ser enfatizada é a riboflavina, pois algumas pesquisas têm indicado alta prevalência do consumo inadequado em idosos. Além disso, a atividade física aumenta o

metabolismo dependente dessa vitamina<sup>75</sup>. Uma de suas principais funções é a de coenzima de enzimas fundamentais no metabolismo muscular de geração de energia. Um estudo realizado na Guatemala observou alta prevalência de deficiência de riboflavina em idosos, indicando falta de quantidades suficientes desta vitamina nas suas dietas. Além disso, verificou correlação alta e significativa entre o consumo de leite e os níveis de riboflavina, demonstrando que o leite é uma importante fonte dessa vitamina<sup>131</sup>. Da mesma forma, uma pesquisa feita na Europa mostrou alta prevalência de inadequação na ingestão de micronutrientes, sendo as deficiências de ferro e de riboflavina as mais prevalentes<sup>75</sup>.

Considerando os poucos estudos em indivíduos idosos ativos, parece que os níveis de riboflavina de mulheres idosas que faziam exercício moderadamente (2,5 a 5 h/semana) se encontravam baixos nos períodos de exercício, de dieta e nos períodos de dieta mais a prática de exercício que durante o período-controle<sup>132</sup>. A riboflavina participa de forma ativa do metabolismo energético. Portanto, parece haver necessidade de maior consumo de alimentos ricos em riboflavina por parte de idosos fisicamente ativos, como leite, carnes, abacate, brócolis, espinafre, aspargos, repolho e pimentão<sup>14,97,103,135</sup>.

O exercício pode aumentar também a perda de vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina), fundamental ao metabolismo energético<sup>14,34</sup>. Mas ainda existem poucos estudos que tenham comparado os níveis bioquímicos de B<sub>6</sub> em indivíduos ativos e sedentários<sup>75</sup>. Um estudo canadense demonstrou que 6% de idosos saudáveis apresentaram ingestão deficiente de B<sub>6</sub> e 9%, deficiência quando foram avaliados os níveis sanguíneos<sup>75</sup>.

Dentre as vitaminas do complexo B, a B<sub>12</sub> merece especial atenção, pois alguns indivíduos não são capazes de absorvê-la devido à falta do fator intrínseco, mesmo ingerindo uma dieta adequada desta vitamina. Algumas doenças gástricas, intestinais e pancreáticas, comuns nessa faixa etária, promovem a deficiência do fator intrínseco<sup>13,14</sup>. A falta dessa vitamina pode provocar anemia megaloblástica, neuropatia periférica, com dificuldades de marcha e déficits de cognição, podendo prejudicar a prática da atividade física<sup>60</sup>. Além disso, o processo de conversão do ácido fólico em uma forma ativa é dependente da vitamina B<sub>12</sub>. Portanto, possivelmente seja necessária a suplementação com B<sub>12</sub> e a adição de alimentos fortificados com essa vitamina.

Recentemente, pesquisas mostraram que baixos níveis de folato, vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> e elevados níveis de homocisteína plasmática estão associados a alterações cognitivas, doença de Alzheimer e outras demências. O ácido fólico, as vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> são cofatores e substratos do metabolismo da homocisteína, portanto, sua deficiência poderia elevar os níveis de homocisteína plasmática. A homocisteína é um aminoácido sulfurado, derivado da metionina proveniente da dieta, que em altos níveis é tóxico e lesa as células neurais<sup>136</sup>.

Uma revisão sistemática demonstrou que não houve benefícios da suplementação com ácido fólico com ou sem vitamina B<sub>12</sub> na função cognitiva ou no humor em idosos saudáveis. Contudo, em um estudo realizado com um grupo de idosos com elevados níveis de homocisteína, a suplementação com 800 µg/dia de ácido fólico ao longo de 3 anos associou-se a benefícios significativos à função global, à memória e à velocidade de processamento da informação<sup>136</sup>. Outros estudos com idosos que apresentaram déficit cognitivo não mostraram benefícios à função cognitiva da suplementação com ácido fólico com ou sem vitamina B<sub>12</sub>, contudo, a suplementação resultou em redução das concentrações de homocisteína<sup>136</sup>.

Além disso, elevados níveis desse aminoácido aumentam o risco de doença cardiovascular e de elevados níveis de colesterol mediante sua ação, lesionando o endotélio dos vasos. Então, o

colesterol elevado se acumula, formando as placas de ateroma<sup>137</sup>.

Portanto, sugere-se a adição de vitaminas do complexo B às dietas, evitando a ingestão de alimentos refinados e processados, reduzindo, desta forma, as alterações cardíacas e neurais decorrentes do elevado nível sérico de homocisteína.

Russel e Sutter<sup>60</sup> revisaram a literatura sobre os requerimentos vitamínicos em idosos, incluindo dois grandes estudos em que foram avaliados idosos durante 7 anos, tendo como base de referência a RDA de 1989. Os autores concluíram que a RDA é muito baixa para a população idosa para as vitaminas riboflavina, B<sub>6</sub>, D e B<sub>12</sub>. A RDA parece ser apropriada para tiamina, vitamina C e folato. Não há dados suficientes que certifiquem que os valores de RDA para niacina, biotina e ácido pantotênico sejam adequados ou seguros para idosos. No entanto, embora o uso da RDA como padrão esteja sujeito a críticas, estas recomendações têm sido utilizadas para a avaliação de adequação de dietas da população idosa. Portanto, é fundamental a garantia de alimentos fontes dessas vitaminas na dieta do idoso ativo (Quadro 45.17).

Já as novas DRI trouxeram alterações gerais das recomendações de micronutrientes de acordo com o estágio de vida (ver Quadros 45.14 e 45.15)<sup>90,91</sup>.

## ■ Vitamina D e cálcio

A vitamina D é um dos fatores nutricionais mais importantes associados ao metabolismo ósseo e responsável pela adequada massa mineral óssea do esqueleto<sup>129</sup>.

Quando se analisa o consumo de vitamina D, nota-se que aproximadamente 74% dos idosos ingerem menos de dois terços da RDA de 1989 para essa vitamina. A deficiência subclínica é comum em idosos ativos e pode levar à perda de massa óssea e ao aumento do risco de fraturas. A exposição não adequada ao sol, a redução da absorção ou do metabolismo da vitamina D e/ou a ingestão de medicamentos que influenciam o metabolismo da vitamina, diminuição de produtos lácteos, intolerância à lactose e má absorção de vitaminas lipossolúveis parecem contribuir para a redução dos níveis plasmáticos da vitamina, o que pode indicar necessidade de suplementação. A suplementação diária com vitamina D pode aumentar a densidade óssea, mas somente a terapia combinada de cálcio e vitamina D é efetiva para redução de fraturas<sup>138,139</sup>. Da mesma forma, a reposição deve ser feita com cuidado, pois é potencialmente perigosa, podendo causar hipercalcemia e morte. Recomenda-se a atividade física em espaços abertos para evitar risco de deficiência de vitamina D, banhos de sol e ingestão de alimentos-fonte, mesmo sendo pobres na vitamina (sardinha, atum, salmão, leite e gema de ovo)<sup>5,12,17,139</sup>.

O declínio da massa óssea, em decorrência do aumento da idade, está associado à incidência de osteoporose e ao aumento do risco de fraturas, principalmente em mulheres após a menopausa<sup>12,139,140</sup>. A absorção do cálcio também diminui com a idade e sua suplementação pode ser necessária, especialmente para mulheres em maior risco de osteoporose, como nos casos de histórico familiar da doença, mulheres da raça branca, de baixo peso, sedentárias e que não se expõem adequadamente ao sol<sup>141</sup>. A ingestão de suplementos com cálcio pode reduzir em 1% ao ano a perda óssea em mulheres pós-menopáusicas<sup>139</sup>. Segundo as DRI de 1997, a recomendação dietética de cálcio para indivíduos com idade igual ou superior a 51 anos é de 1.200 mg/dia<sup>91</sup>. A suplementação de cálcio é contraindicada a pacientes com história de cálculos renais de cálcio, hiperparatireoidismo primário e hipercalcúria renal<sup>12,14,34,138</sup>.

Em termos nutricionais é importante ressaltar que não são somente o cálcio e a vitamina D que

interferem na densidade mineral óssea, mas também os minerais magnésio e fósforo e outros componentes da dieta e do hábito de vida do indivíduo que está envelhecendo (reposição hormonal e atividade física, por exemplo). O consumo diário de alimentos ricos em cafeína pode acelerar a perda de massa óssea, principalmente em mulheres na pós-menopausa, quando associado à ingestão de cálcio inferior ao valor recomendado<sup>142</sup>. Todavia, os estudos ainda são controversos<sup>143</sup>. Sugere-se considerar os alimentos ricos nessa substância no planejamento dietético, uma vez que o café, bebida rica em cafeína, é frequentemente consumido por essa população.

Outros fatores podem também interferir na biodisponibilidade do cálcio, como os oxalatos, presentes nas leguminosas, as dietas hiperproteicas, a acloridria gástrica e a inadequação orgânica de vitamina D<sup>139–141,144</sup>.

O consumo excessivo de proteínas pode estimular as perdas de cálcio ou acelerar a diminuição da função renal. A proteína dietética pode aumentar a carga ácida que poderia ser “neutralizada” pelo cálcio ósseo. Por outro lado, a ingestão insuficiente de proteínas também está associada à osteoporose. Um estudo longitudinal com mais de 800 idosos seguidos por 4 anos verificou que a baixa ingestão proteica associou-se a maior perda da densidade mineral óssea no fêmur e na coluna, mesmo após ajuste de fatores de risco para perda óssea. Os idosos que ingeriram maior quantidade de proteínas (1,24 a 2,78 g/kg/dia), isto é, uma quantidade normal, mesmo de origem animal, apresentaram menor perda óssea, mostrando que a ingestão adequada de proteína é importante para a manutenção da saúde óssea<sup>144</sup>.

QUADRO 45.17	
Principais fontes alimentares de vitaminas.	
Vitaminas	Fontes alimentares
Tiamina (B <sub>1</sub> )	Feijão, levedura, gérmen de trigo, arroz integral, farelo de arroz, ervilha, pinhão, soja, carne de porco magra
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	Fígado de boi, salmão, sementes de girassol, biscoito integral, leite integral, ovos, brócolis, espinafre, carnes magras
Niacina (B <sub>3</sub> )	Fígado de boi, carne vermelha, atum, salmão, aspargo, levedura, milho
Vitamina B <sub>6</sub>	Fígado e vísceras, cordeiro, vitela, salmão, sementes de girassol e gergelim, arroz integral, farelo de arroz, cará
Ácido pantotênico	Fígado, rim, levedura, gema de ovo, leite, geleia real, brócolis
Ácido fólico	Levedura, fígado e outras vísceras, aspargos, verduras e folhas verde-escuras (p. ex., espinafre, brócolis)
Vitamina B <sub>12</sub>	Fígado, carne de vaca, carne de carneiro, salmão, atum, marisco, ostra e gema de ovo



Biotina	Gema de ovo, fígado
Vitamina C	Frutas cítricas, hortaliças folhosas verdes, tomate, morango, pimentão, repolho

Adaptado de Franco<sup>103</sup>.

O profissional deve considerar ainda o consumo, em excesso, de fósforo, presente nas leguminosas em forma de fitato ou nos refrigerantes como ácido fosfórico, de sal da dieta, assim como de vitamina A, que também podem interferir negativamente na absorção de cálcio e no aumento do risco de perda da massa óssea<sup>140,141</sup>.

A ingestão dos minerais magnésio e potássio tem sido abordada em alguns estudos<sup>145,146</sup>. O magnésio faz parte da estrutura óssea e contribui para o equilíbrio do metabolismo mineral ósseo. Considerando que a população idosa apresenta relativamente menor ingestão diária de magnésio, reduzida absorção intestinal deste mineral e aumento da excreção urinária, a ingestão abaixo dos níveis recomendados de magnésio na dieta pode aumentar o risco de depleção deste elemento nessa faixa etária<sup>146</sup>. O potássio está associado ao metabolismo do cálcio, pois atua como tampão, produzindo urina mais alcalina e favorecendo a retenção renal cálcio<sup>145,146</sup>. Um estudo com 900 idosos de ambos os sexos demonstrou associação da ingestão de magnésio (média do consumo = 293,7 mg/dia), potássio (média de consumo = 2.959 mg/dia) e frutas e vegetais (5 porções por dia) com a densidade mineral óssea<sup>145</sup>.

Atenção especial deve ser dada, na prática clínica, à manutenção de um adequado peso para a estatura (fator fundamental para manutenção da massa óssea), ao hábito de fumar e ao excesso de consumo de álcool, que têm um efeito negativo na densidade mineral óssea<sup>140</sup>.

A prática de atividade física regular (pelo menos 30 min diários, cinco ou mais dias por semana), de atividades aeróbicas, de impacto e especialmente os exercícios com pesos ou de resistência, de intensidade moderada, deve ser incentivada, uma vez que contribui para a manutenção e/ou a diminuição da perda da densidade mineral óssea associada ao envelhecimento. O programa de treinamento com pesos deve ser executado pelo menos 2 vezes/semana, envolver grandes grupos musculares e incluir aumentos progressivos de cargas. É importante ressaltar que as atividades devem ser praticadas por pelo menos 6 meses contínuos para observar algum efeito positivo na densidade mineral óssea e que uma vez suspendida a atividade física, os efeitos benéficos são perdidos<sup>36,37,147</sup>.

A adoção de uma alimentação saudável e equilibrada desde a infância torna-se essencial para prevenir a osteoporose. Incluir alimentos ricos em cálcio, frutas e verduras, atividades físicas e banhos de sol regulares, sempre com a proteção de um bom filtro solar, redução do consumo de álcool e café, que dificultam a absorção do cálcio pelo organismo, são medidas que devem ser adotadas<sup>140,141,145,146</sup>.

## ■ Zinco

A maioria dos idosos consome quantidades de zinco abaixo do valor recomendado, principalmente pela redução da ingestão energética<sup>5,14,52,133,148</sup>. Ortega *et al.*<sup>52</sup> verificaram consumo

de zinco (10,2 mg/dia) abaixo do valor recomendado em idosos entre 65 e 79 anos de idade, residentes na Espanha.

A deficiência de zinco é mais evidente em idosos que ingerem álcool e diuréticos e está associada à diminuição da função imune (redução do número de anticorpos formados e da atividade das células *T-killer*) e à anorexia. A anorexia pode prejudicar o consumo alimentar e a prática da atividade física<sup>12,14,16,130</sup>. O excesso de zinco também pode reduzir a função dos neutrófilos e a resposta de linfócitos<sup>26</sup>.

Outra questão que deve ser considerada é a relação entre a ingestão de cálcio e a absorção de zinco. Possivelmente, excesso de cálcio reduziria a absorção e o equilíbrio de zinco. Um estudo demonstrou que o consumo de dieta contendo 900 mg/dia de cálcio e 18 mg/dia de zinco por suplementação de alimentação com leite ou pela suplementação de fosfato de cálcio de 460 mg/dia reduziu a velocidade de absorção do zinco e o seu equilíbrio. Os mecanismos dessa interação continuam incertos. Contudo, propõe-se uma interação entre os dois minerais que influenciaria as necessidades de zinco<sup>149</sup>.

Além disso, estudos mostram consumo dietético deficiente de zinco e aumento do consumo de suplementos de cálcio em idosos. Portanto, sugere-se aumento do consumo de zinco, principalmente por idosos com ingestão insuficiente deste mineral e em dietas suplementadas com cálcio<sup>149</sup>.

A ingestão adequada de zinco por idosos que se exercitam regularmente deve ser estimulada, porque o exercício pode alterar também o metabolismo do micronutriente<sup>12</sup>.

Quantidades significativas de zinco podem ser encontradas em carnes, crustáceos (principalmente ostras), ovos, grãos integrais de cereais e nozes<sup>103</sup>.

## ■ Ferro e anemia

A deficiência de ferro e/ou baixos estoques corporais ainda são comuns em idosos<sup>75,150</sup>. Um estudo realizado em oito países da Europa relatou que o consumo médio diário de ferro por idosos (média de 77,2 anos de idade) estava abaixo da recomendação, sendo 94% do total consumido na forma de ferro não heme. Aproximadamente 23% dos homens e 16% das mulheres apresentaram valores de hemoglobina baixos e 18% dos homens e 20% das mulheres exibiram valores de ferritina baixos<sup>150</sup>. No entanto, outro estudo realizado na Espanha demonstrou que idosos ativos consumiam quantidade adequada de ferro, representado por carnes e peixes<sup>52</sup>.

Diversos fatores promovem redução de sua biodisponibilidade e podem acarretar um estado de deficiência; alguns são dieta baixa em calorias ou rica em fatores antinutricionais que competem com o ferro em nível absorptivo (como alguns minerais como cálcio, chá, café, fitatos, fosfatos), consumo baixo de proteínas, redução da absorção ou perda de sangue devido a uma doença<sup>118,119,150</sup>.

Por outro lado, o ferro em excesso age como pró-oxidante. O ferro liberado de suas formas de transporte e de armazenamento é responsável por danos oxidativos por originar radicais livres<sup>12,130</sup>.

As principais fontes que contêm ferro na sua forma heme, melhor absorvível, incluem as carnes e as vísceras, e outras fontes como brócolis, espinafre, beterraba, feijão e lentilha contêm ferro na sua forma menos absorvível, não heme. A adição de alimentos fontes de vitamina C nas principais refeições melhora a absorção do ferro<sup>103</sup>.

## ■ Hipertensão e cloreto de sódio

A alta prevalência de hipertensão em idosos desperta preocupação, pois é uma das causas mais importantes de morbimortalidade, sendo considerada fator de risco de doenças coronarianas e acidente vascular cerebral<sup>151,152</sup>. Modificações do estilo de vida são enfatizadas para prevenção, tratamento e controle da hipertensão, como a prática da atividade física e a alimentação adequada.

Um estudo realizado na Inglaterra demonstrou que 44% dos idosos ingeriam acima de 6 g/dia de sal (NaCl), o que pode estar associado a maior risco de elevação da pressão arterial. Os autores observaram que a avaliação dietética de Na e Cl excluiu o sal de adição e, portanto, pode ter subestimado a ingestão<sup>153</sup>.

Assim sendo, recomenda-se a redução de produtos ricos em sódio, como enlatados, embutidos, sopas prontas e salgadinhos (aperitivos), carnes com sal, temperos prontos como o caldo de carne e o sal de adição, tanto na preparação de alimentos quanto o adicionado depois. Sugere-se não deixar o saleiro na mesa e dar preferência a temperos naturais como limão, cebola, alho, ervas como o orégano e o alecrim, dentre outras, para ressaltar o sabor dos alimentos, que pode também estar comprometido com o envelhecimento, além de apresentarem efeitos antioxidantes<sup>154</sup>. Já o aumento do consumo de alimentos ricos em potássio (laranja, limão, mamão, tangerina, morango, uva, banana, pêsego, acerola, batata, cenoura, beterraba) é importante, pois aumenta a excreção renal de sódio<sup>15,153</sup>.

As novas DRI sugerem a ingestão de 1,3 g/dia de sódio para idosos entre 51 e 70 anos de idade e, acima de 70 anos, de 1,2 g/dia e de 4,7 g/dia de potássio independentemente do gênero<sup>90,91</sup>.

Atividades aeróbicas previnem o desenvolvimento da hipertensão e abaixam a pressão arterial em indivíduos com pressão normal e naqueles com hipertensão. A redução da pressão arterial, atribuída ao exercício, é mais evidente em pessoas com hipertensão que iniciaram atividades aeróbicas, sendo que a pressão diminui aproximadamente 5 a 7 mmHg após uma sessão isolada de exercício (efeito agudo) ou um treinamento com exercícios (efeito crônico). Portanto, indivíduos com hipertensão controlada e sem doença cardiovascular ou complicações renais devem participar de programas de atividades físicas, mas necessitam ser avaliados, tratados e monitorados de perto. A atividade física regular é uma terapia indicada para prevenção, tratamento e controle da hipertensão, recomendando-se pelo menos 30 min de atividades físicas cinco ou mais dias da semana, de intensidade moderada, como a caminhada, por exemplo<sup>152,155</sup>.

## ■ Antioxidantes

O consumo de frutas, verduras, hortaliças e cereais integrais deve ser enfatizado, pois são ricos em alguns pigmentos e micronutrientes com propriedades antioxidantes, e protegem as células contra a ação dos radicais livres. Essas moléculas são produzidas normalmente no organismo em reações metabólicas normais e também em resposta a influências internas e externas, como isquemia, radiação e drogas/fármacos. Os radicais livres provocam alterações orgânicas devido às reações com enzimas, lipídios, colágeno, hormônios e também com ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) e ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*). Em consequência dessas reações, ocorrem alterações celulares que se acumulam ao longo da vida, desencadeando desequilíbrio da função celular, podendo ocasionar doenças e o envelhecimento<sup>156</sup>.

No entanto, o organismo possui um sistema antioxidante constituído de enzimas antioxidantes e antioxidantes biológicos que preservam o equilíbrio celular durante o repouso e o exercício leve. As principais enzimas são a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutathione peroxidase (GPx) e a glutathione-S-transferase e os antioxidantes biológicos, que precisam ser ingeridos pela dieta, como o ácido ascórbico, a vitamina E (tocoferóis, principalmente o  $\alpha$ -tocoferol), os ubiquinóis e os carotenoides. Capturam os radicais livres, evitando as reações em cadeia. Nos sistemas biológicos existem diversas formas das enzimas antioxidantes, sendo algumas dependentes de minerais como cobre, manganês, selênio e zinco, o que os torna imprescindíveis para o funcionamento daquelas<sup>156,157</sup>.

Se essa defesa estiver comprometida por deficiência nutricional, doenças ou intervenções farmacológicas, o organismo poderá ficar mais suscetível à ação dos radicais livres. Sabe-se que mulheres na pós-menopausa estão mais suscetíveis a esses danos celulares<sup>156-158</sup>.

Portanto, para se obter uma quantidade adequada de todas as vitaminas antioxidantes, deve-se procurar consumir refeições equilibradas, ricas em verduras e legumes verde-escuros como espinafre, brócolis e couve, de cor amarela, laranja ou vermelha como cenoura, abóbora, mamão, manga, damasco, tomate, goiaba, bem como frutas cítricas, óleos vegetais, cereais integrais, feijão, semente de linhaça e castanha-do-pará<sup>158</sup>.

A prática da atividade física, quando em alta intensidade, está associada à produção desses radicais, que consomem os antioxidantes produzindo lesões celulares<sup>156,159</sup>. No entanto, o equilíbrio entre os efeitos benéficos e os possíveis efeitos “nocivos” da prática da atividade física deve ser especialmente importante em idosos, que podem apresentar deficiências nutricionais e doenças, que por si só estão associadas à depleção das reservas de antioxidantes<sup>157,158</sup>. Já a atividade física de intensidade moderada e praticada regularmente está associada a efeitos fisiológicos benéficos que combatem o efeito negativo dos radicais livres<sup>156,159</sup>. Parece que as enzimas antioxidantes apresentam respostas adaptativas ao exercício crônico e ao envelhecimento nos músculos esqueléticos, se o estado nutricional estiver adequado<sup>157,158</sup>.

## ■ Fitoquímicos

Atualmente, os alimentos funcionais e principalmente seus componentes fisiologicamente ativos, os fitoquímicos, têm sido estudados com maior ênfase, por apresentarem efeito na redução do risco de doenças e melhora de funções no organismo. Suas principais funções incluem a prevenção de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose, diabetes e hipertensão arterial, a ação antioxidante, o aumento da imunidade, a prevenção de lesão muscular, a melhora da função intestinal, a redução dos níveis de lipídios sanguíneos e o auxílio no tratamento da menopausa e da tensão pré-menstrual<sup>160,161</sup>. Além disso, diversos estudos verificam os efeitos dos fitoquímicos na melhora de funções orgânicas em idosos<sup>162-165</sup>. Portanto, tem-se estimulado o consumo desses alimentos como parte de uma dieta saudável.

Deve-se lembrar que há diferentes tipos e distintas forças de evidências quanto ao efeito de cada substância fitoquímica. Assim, cada alimento funcional deve ser avaliado com base científica para assegurar a inclusão apropriada em uma dieta variada (Quadro 45.18).

## ► Hidratação, atividade física e envelhecimento

A hidratação é um aspecto fundamental a ser considerado pelo profissional que trabalha com indivíduos fisicamente ativos acima de 50 anos de idade. A recomendação de ingestão de líquidos para indivíduos entre 51 e 70 anos de idade é de 3,7 l para homens e de 2,7 l para mulheres, e para os acima de 70 anos, 2,6 l para homens e 2,1 l para mulheres<sup>91</sup>. De acordo com o posicionamento do American College of Sports Medicine, deve haver um consumo adequado de líquidos nas 24 h que antecedem a prática da atividade física e em torno de 500 ml de líquidos aproximadamente 2 h antes do exercício para promover a adequada hidratação e permitir um tempo para a excreção do excesso de água ingerida<sup>174</sup>. Durante a atividade física, o objetivo da ingestão de líquidos é equilibrar os líquidos perdidos, o que pode ser garantido com a ingestão de volumes de 125 a 500 ml a cada 15 min. Durante exercício que dure mais de 1 h, os carboidratos poderão ser adicionados à bebida para manter a concentração de glicose sanguínea e retardar o início da fadiga, assim como os eletrólitos (especialmente o sódio) para melhorar a palatabilidade e reduzir a probabilidade de hiponatremia.

A desidratação é o distúrbio eletrolítico mais comum em idosos. Além disso, um problema frequentemente encontrado entre eles é a ingestão insuficiente de líquidos. Por causa da menor percepção de sede no idoso e da eficiência dos mecanismos renais e pulmonares, relacionados ao envelhecimento, o consumo de líquidos fica comprometido. Além disso, a intolerância ao calor, causada pela diminuição do fluxo sanguíneo para a pele, e a produção de suor, as alterações na percepção da sede e a vida sedentária prejudicam o desempenho em atividades aeróbicas e a aclimação<sup>175</sup>. Por isso, a orientação profissional, em períodos de exercício no calor, deve considerar o estado de saúde do idoso (incluindo o uso de medicamentos) e o nível de condicionamento físico. Atenção especial deve ser dada ao estímulo à ingestão de líquidos, mesmo que os indivíduos não sintam sede, para evitar a hipertermia e a desidratação com a prática de atividade física. Nesse grupo etário não existe contraindicação específica à utilização de bebidas esportivas, que por conterem no rótulo a quantidade de carboidratos e eletrólitos também podem ser facilmente incluídas na avaliação nutricional do idoso<sup>174</sup>.

O profissional também deve estar atento a idosos com hipertensão arterial e diabetes melito (doenças crônicas comuns nessa faixa etária) que praticam atividade física regular e que façam uso de bebidas esportivas, considerando o suprimento de carboidrato e sódio no momento de avaliação desses pacientes. Indivíduos com diabetes não devem fazer exercício em temperaturas extremas e pode haver consumo de bebidas esportivas, caso o conteúdo de carboidrato estiver equilibrado com a dieta normal. Dessa forma, essas bebidas podem contribuir não somente para evitar a desidratação, mas também a hipoglicemia durante o exercício, apesar do alto índice glicêmico. No caso de indivíduos hipertensos que fazem uso de  $\beta$ -bloqueadores, a reposição de líquido é muito importante por causa da redução do fluxo sanguíneo para a pele, que prejudica a dissipação do calor. A hidratação e a suplementação adequada de potássio são essenciais para evitar a hipocalcemia e a desidratação daqueles que utilizam diuréticos. Para pacientes com restrição de sódio na dieta, o nutricionista deve estar atento para calcular a quantidade presente nessas bebidas esportivas<sup>174</sup>.

Recomenda-se a ingestão de água e sucos naturais antes, durante e depois da atividade física, e em casos específicos, como os anteriormente citados, também o consumo de bebidas esportivas.



Fitoquímicos	Principais efeitos benéficos	Alimentos-fonte
Ácidos fenólicos	Redução do risco de doença arterial coronariana <sup>166</sup>	Ervas, condimentos, laranja
Catequinas	Redução de certos tipos de câncer <sup>167</sup>	Chá-verde
Compostos organossulfurados	Redução de colesterol total e colesterol de LDL <sup>168</sup>	Alho, cebola, brócolis, repolho, couve, couve-flor, couve-de-bruxelas
Prebióticos	Controle da pressão arterial; redução do colesterol sérico <sup>165,169,170</sup>	Alcachofra, chicória, leguminosas, banana, cevada, alho, mel, cebola, aspargos
Probióticos	Melhora da função intestinal e da imunidade <sup>163–165,171</sup>	Alguns iogurtes, leites fermentados
Resveratrol	Redução da agregação plaquetária <sup>172,173</sup>	Vinho tinto, suco de uva

LDL = lipoproteína de baixa densidade.

## ► Considerações gerais

A diminuição do apetite comumente associada às mudanças na percepção do olfato e na sensação do paladar, da secreção salivar, ao uso de alguns tipos de medicamentos no tratamento de algumas doenças e a ocorrência de mudanças psicossociais pode ser minimizada com a adoção de estratégias, como a elaboração de uma refeição que apresente aspectos agradáveis (como cor, sabor, aroma, textura) a todos os órgãos dos sentidos.

A possível redução do consumo alimentar, pela menor capacidade de mastigação e/ou por distúrbios de deglutição, pode ser minimizada com o cozimento adequado dos alimentos ou sua preparação de modo que a mastigação seja facilitada. Por exemplo, as carnes podem ser picadas, desfiadas ou moídas, os legumes e as verduras cruas podem ser picados e as frutas cortadas em pedaços menores, amassadas ou raspadas.

Maior fracionamento e volume reduzido das refeições facilitam todo o processo de digestão, absorção e aproveitamento dos alimentos e favorecem o desempenho da atividade física. Portanto, é recomendável o consumo de quatro a seis refeições diárias, como por exemplo: café da manhã, lanche matutino, almoço, lanche da tarde e jantar.

Logo após uma noite de sono, o organismo esteve em jejum noturno prolongado, quando consumiu grande parte das reservas existentes nos músculos, no fígado e no tecido adiposo. Um déficit de glicose durante a atividade pode ocasionar não somente o mau desempenho, mas também alteração da capacidade de concentração, do equilíbrio e hipoglicemia. Portanto, recomenda-se a ingestão de uma refeição leve antes da atividade. Essa refeição pode ser



constituída de leite magro, iogurte, queijo fresco, suco de frutas, torradas, cereais integrais e geleias.

A presença de doenças deve também ser considerada na elaboração do planejamento alimentar. Cada doença demanda alterações específicas na composição da dieta, que devem ser feitas de acordo com o estado nutricional, as características da doença e os medicamentos utilizados no tratamento.

Dietas com baixo teor de carboidratos, ou ainda hiperproteicas, muitas vezes recomendadas para perda de peso corporal, são contraindicadas, porque podem causar efeitos deletérios à saúde, como maior produção de corpos cetônicos, perda de massa corporal magra, interferência na excreção urinária de cálcio e alterações do sistema nervoso central como mau humor, irritabilidade e baixo poder de concentração<sup>108,156</sup>.

## ► Considerações finais

Além da adesão do idoso a programas de atividade física, é necessário também acompanhá-lo do ponto de vista nutricional para promover o aporte adequado de energia e de macro e micronutrientes. Essa promoção, por sua vez, poderá contribuir para a melhora do desempenho físico, para o bem-estar dessa população e para a prevenção de possíveis deficiências nutricionais, que poderiam dificultar este desempenho e a autonomia.

O idoso deve receber uma dieta variada, saudável e equilibrada, assim como toda a população, adequada às condições orgânicas ou funcionais peculiares a cada indivíduo, em função da diferenciação no processo de envelhecimento. Deve ser de fácil digestão; proporcionar sensação de saciedade; ser acessível conforme o fornecimento e o custo; estar de acordo com o paladar e o gosto do indivíduo.

Os passos para a elaboração de um plano alimentar do idoso devem considerar o tipo de atividade física praticada, a composição corporal, os hábitos alimentares, a presença de doenças ou alterações fisiológicas e o nível socioeconômico. A composição corporal em conjunto com outros dados é importante no cálculo das necessidades calóricas. As condições climáticas influenciam a atividade física, principalmente em idosos, os quais apresentam alterações fisiológicas que comprometem a ingestão suficiente de líquidos.

As necessidades proteicas, calóricas e lipídicas diárias não são muito diferentes das de grupos mais jovens. A dieta do idoso praticante de atividade física deverá conter porcentagens de carboidratos, proteínas, lipídios, vitaminas, sais minerais e líquidos adequadas à satisfação das necessidades do organismo, assim como para a correção de alterações na composição corporal e deficiências nutricionais. Dependendo do gasto energético com a atividade física, a dieta deverá conter mais calorias e mais carboidratos complexos que a dieta de um idoso sedentário, assim como quantidades acrescidas de vitaminas do complexo B, de vitaminas C, A e E, de sódio, cálcio, potássio, cloro, ferro, magnésio, cobre, selênio, zinco, magnésio e água.

A ingestão de vitaminas em quantidade excessiva não oferece benefícios adicionais ao desempenho físico. Contudo, o deficiente consumo vitamínico e de minerais poderá ocasionar deficiências nutricionais e diminuição do trabalho físico.

Recomenda-se a ingestão de quatro a seis refeições por dia. Se os alimentos forem divididos por diversas e pequenas refeições, o aparelho digestório terá maior facilidade em absorver e digerir os alimentos, pois com o aumento da idade, pode haver redução da produção de

substâncias necessárias à digestão dos alimentos.

Alimentos que não são muito nutritivos, mas são muito calóricos, devem ser evitados; entre eles, bolos, guloseimas, bebidas gasosas e alcoólicas. A cafeína presente em chás, mate, café e chocolate, como descrito anteriormente, deve ser evitada, pois pode promover desidratação, entre outras alterações.

A experiência pessoal de cada idoso é muito importante, pois alimentos toleráveis por uns podem ser intoleráveis para outros, por isso, é necessário respeitar o hábito alimentar de cada indivíduo.

Deve-se ter o cuidado de adequar a dieta aos indivíduos com dificuldade de mastigação e deglutição. As restrições dietéticas, decorrentes de doenças específicas, devem ser respeitadas, cabendo ao profissional nutricionista proporcionar meios para que haja uma alimentação saborosa.

A atividade física regular durante o processo de envelhecimento traz grandes benefícios aos aspectos fisiológicos, psicológicos, cognitivos e sociais. A adequada nutrição durante essa etapa de pessoas fisicamente ativas é fundamental para garantir os benefícios para a saúde e a qualidade de vida de um estilo de vida ativo. A recomendação de atividade física para a saúde é de acumular pelo menos 30 min de atividade física moderada, 5 dias da semana, se possível, todos. As cinco recomendações-chave de alimentação saudável apontada pela OMS para a população são:

- Limitar o consumo de gorduras saturadas (carnes gordas, produtos lácteos integrais e manteiga) e preferir as insaturadas (óleos vegetais); evitar o consumo de ácidos graxos *trans*
- Limitar o consumo de açúcares simples (doces e açúcar)
- Limitar o consumo de sal e de alimentos ricos em sódio (salgadinhos, embutidos, conservas, enlatados e sopas prontas)
- Aumentar o consumo de frutas, vegetais, legumes, cereais integrais e frutas oleaginosas (castanhas e nozes)
- Controlar o peso! Equilibrar o que se consome com o que se gasta!

## ► Referências bibliográficas

1. Spirduso W. Physical dimensions of aging. 1. ed. Champaign: Human Kinetics; 1995 (384 p.).
2. World Health Organization. Disponível em <http://www.who.int/hpr/ageing/menageingandhealth.pdf>. Acesso em 05/10/2007.
3. Fundação IBGE. Censo demográfico [Internet]. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em 30/03/2007.
4. Paschoal SMP. Epidemiologia do envelhecimento. In: Netto MP. Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2002. Cap. 3, p. 26-43.
5. Chandra RK, Imbach A, Moore C et al. Nutrition of the elderly. Canadian Medical Association Journal. 1991a;145:1475-87.
6. Haveman-Nies A, De Groot LP, Burema J et al. Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the Seneca study. American Journal of Epidemiology. 2002;156:962-8.
7. Lairon D. Mediterranean diet, fats and cardiovascular disease risk: what news? British Journal of Nutrition. 1999;82:5-6.

8. Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K et al. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40:265-74.
9. Thune I, Furberg AS. Physical activity and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1997;336:1276-95.
10. Wilcox S, King AC, Castro C et al. Do changes in physical activity lead to dietary changes in middle and old age? *American Journal of Preventive Medicine*. 2000;18:276-83.
11. Fiatarone-Singh MA. Combined exercise and dietary intervention to optimize body composition in aging. In: Harman D et al. Towards prolongation of the healthy life span. *Annals New York Academy of Sciences*, v. 854. New York: New York Academy of Sciences; 1998 (p. 378-92).
12. Gariballa SE, Sinclair AJ. Nutrition, ageing an ill health. *British Journal of Nutrition*. 1998;80:7-23.
13. Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE et al. Gastric acidity in older adults. *The Journal of the American Medical Association*. 1997;27:659-64.
14. Kendrick ZV, Lowenthal DT. Metabolic and nutritional considerations for exercising older adults. *Comprehensive Therapy*. 1994a;20:558-68.
15. Shuman JM. Nutrition in aging. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy*. 9. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. Cap. 14, p. 287-304.
16. Ausman LM, Russel RM. Nutrição do idoso. In: Shils ME et al. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9. ed. Barueri: Manole; 2003. Cap. 53, p. 931-44.
17. Gupta KL, Dworkin B, Gambert SR. Common nutritional disorders in the elderly: atypical manifestations. *Geriatrics*. 1988;43:87-97.
18. Marcenes W, Steele JG, Sheiham A et al. The relationship between dental status, food selection, nutrient intake, nutritional status, and body mass index in older people. *Caderno de Saúde Pública*. 2003;19:809-16.
19. Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Rapin CH. Relationship between oral health and nutrition in very old people. *Age Ageing*. 1999;28:463-8.
20. Fiatarone-Singh MA. Body composition and weight control in older adults. In: Lamb DR, Murray R. *Perspectives in exercise science and sports medicine: exercise, nutrition and weight control*. Carmel: Cooper. 1998;11:243-88.
21. Spinzi GC. Bowel care in the elderly. *Digestive Diseases*. 2007;25:160-5.
22. Ahluwalia N. Aging, nutrition and immune function. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2004;8:2-6.
23. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G et al. Physical Activity and immune function in elderly women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1993;25:823-31.
24. Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1991b;53:1087-101.
25. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet*. 1992;340:1124-7.
26. Chandra RK. Cellular and molecular basis of nutrition-immunity interactions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1990;262:13-8.
27. Jankord R, Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Medicine and Science in Sports Exercise*. 2004;36:960-4.
28. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatric Society*. 2004;52:1098-104.
29. Meyyazhagan S, Palmer RM. Nutrition requirements with aging: prevention of disease. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2002;18:557-76.
30. Porcu M, Scantamburlo VM, Albrecht NR et al. Estudo comparativo sobre a prevalência de sintomas

depressivos em idosos hospitalizados, institucionalizados e residentes na comunidade. *Acta Scientiarum*. 2002;24:713-7.

31. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009 (WHO). Disponível em [http://who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf). Acesso em 05/04/2011.
32. Brown DW, Brown DR, Heath GW et al. Associations between physical activity dose and health-related quality of life. *Medicine and Science in Sports Exercise*. 2004;36:890-6.
33. Fox AA, Thompson JL, Butterfield GE et al. Effects of diet and exercise on common cardiovascular disease risk factors in moderately obese older women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996;63:225-33.
34. Kendrick ZV, Neson-Steen S, Scafidi K. Exercise, aging, and nutrition. *Southern Medical Journal*. 1994b;87:S50-S59.
35. Matsudo SMM, Matsudo VK, Barros Neto TL. Efeitos benéficos da atividade física na aptidão física e saúde mental durante o processo de envelhecimento. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*. 2000;5:60-76.
36. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone-Singh MA et al. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1510-30.
37. Haskell WL, Lee IM, Pate RR et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1423-34.
38. Teague ML, Hunnicutt BK. An analysis of the 1990 Public Health Service physical fitness and exercise objectives for older Americans. *Health Values*. 1989;13:15-23.
39. Dallosso HM, Morgan K, Bassey EJ et al. Levels of customary physical activity among the old and the very old living at home. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1988;42:121-7.
40. Matsudo SMM, Matsudo VR, Araujo T et al. Nível de atividade física da população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível sócio-econômico, distribuição geográfica e de conhecimento. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2002;10:41-50.
41. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairments and dementia: a meta-analysis. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*. 2004;85:1694-704.
42. Stuart-Hamilton I. A psicologia do envelhecimento: uma introdução. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2002 (p. 280).
43. Lopes MA, Bottino CMC. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2002;60:61-9.
44. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939-4.
45. Brasil. Lei n. 8.842, de 4 de janeiro de 1994. Dispõe sobre a Política Nacional do Idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. Disponível em <http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaPublicacoes.action?id=138955>. Acesso em 31/08/2007.
46. World Health Organization. Definition of health. Disponível em <https://apps.who.int/aboutwho/en/definition.html>. Acesso em 31/08/2007.
47. Jacobs DR, Slavin J, Marquart L. Whole grain intake and cancer: a review of the literature. *Nutrition Cancer*. 1995;24:221-9.
48. Ornish D. Was Dr Atkins right? *Journal of American Dietetic Association*. 2004;104:537-42.
49. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease – a pooled analysis of cohort studies. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164:370-6.

50. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. 2006. Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_NMH\\_EXR.02.2\\_Rev.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_NMH_EXR.02.2_Rev.1.pdf). Acesso em 28/04/2008.
51. Ortega RM, Redondo MR, Zamora MJ et al. Eating behavior and energy and nutrient intake in overweight/obese and normal-weight Spanish elderly. *Annual Nutrition Metabolism*. 1995;39:371-8.
52. Ortega RM, López-Sobaler AM, Zamora MJ et al. Dietary intake of a physically active elderly Spanish male group of high socioeconomic status. *International Journal Food Sciences and Nutrition*. 1996;47:307-13.
53. Ferreira MT, Matsudo SMM, Matsudo V et al. Efeitos de um programa de orientação de atividade física e nutricional sobre a ingestão alimentar e composição corporal de mulheres fisicamente ativas de 50 a 72 anos de idade. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2003;11:35-40.
54. Ferreira MT, Braggion G, Matsudo SMM. Relação entre a adequação do consumo alimentar e variáveis antropométricas de mulheres de 55 a 75 anos fisicamente ativas. *Simpósio Internacional de Ciências do Esporte*, 2000, São Paulo, SP. Anais XXIII, p. 100.
55. Braggion GF, Matsudo SMM, Matsudo V et al. Energy intake pattern and self-assessment of body image according to BMI in active women over 50 years of age. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:S385.
56. Philipi ST, Laterzza AR, Cruz AR et al. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Revista de Nutrição*. 1999;12:65-80.
57. Bowman BB, Rosenberg IH. Assessment of the nutritional status of the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1982;35:1142-51.
58. Mondini L, Monteiro CA. Relevância epidemiológica da desnutrição e da obesidade em distintas classes sociais: métodos de estudo e aplicação à população brasileira. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 1998;1:28-39.
59. Bjorntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1987;45:1120-5.
60. Russel RM, Suter PM. Vitamin requirements of elderly people: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1993;58:4-14.
61. Porter MM. The effects of strength training on sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2001;26:123-41.
62. Fielding RA. Effects of exercise training in the elderly: impact of progressive-resistance training on skeletal muscle and whole-body protein metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1995;54:665-75.
63. Raso V. Exercícios com pesos para pessoas idosas: a experiência do Celafiscs. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2000;8:41-9.
64. Heyward VH, Stolarczyk LM. Método antropométrico. In: Heyward VH, Stolarczyk LM. *Avaliação da composição corporal aplicada*. 1. ed. Barueri: Manole; 2000 (p. 73-98).
65. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness, age-and sex-specific prediction formulas. *British Journal of Nutrition*. 1991;65:105-14.
66. Landi F, Zuccala G, Gambassi G et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. *Journal of the American Geriatric Society*. 1999;47:1072-6.
67. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2003;27:1447-52.
68. Surgeon General Report. The surgeon general's call to action to prevent and decrease overweight and obesity: measuring overweight and obesity. Disponível em [http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/calltoaction/1\\_1.htm](http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/calltoaction/1_1.htm). Acesso em 13/04/2008.
69. World Health Organization. Global data base on body mass index: BMI classification. Disponível em [http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Acesso em 13/04/2008.
70. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care*. 1994;21:55-67.

71. Matsudo SMM. Avaliação do idoso física e funcional. 3. ed. Santo André: Gráfica Malli; 2010.
72. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34:2540-5.
73. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New England Journal of Medicine*. 1995;333:276-82.
74. Bates CJ, Prentice A, Cole TJ et al. Micronutrients: highlights and research challenges from the 1994-5 National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *British Journal of Nutrition*. 1999;82:7-15.
75. De Groot CPGM, Van den Broek T, Van Staveren W. Energy intake and micronutrient intake in elderly Europeans: seeking the minimum requirement in the SENECA study. *Age Ageing*. 1999;28:469-74.
76. Block G. A review of validations of dietary assessment methods. *American Journal of Epidemiology*. 1982;11:492-505.
77. Briefel RR. Assessment of the US diet in national nutrition surveys: national collaborative efforts and NHANES. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;59:164S-7S.
78. Larkin FA, Metzner HL, Thompson FE et al. Comparison of estimated nutrient intakes by food frequency and dietary records in adults. *Journal of the American Dietetic Association*. 1989;89:215-33.
79. Kristal AR, Beresford SA, Lazovich D. Assessing change in diet-intervention research. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;59:185S-189S.
80. Kushi LH. Gaps in epidemiologic research methods: design considerations for studies that use food-frequency questionnaires. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;59:180S-184S.
81. Lima-Costa MF, Guerra HL, Barreto SM. et al. Diagnóstico de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. *Informe Epidemiológico do SUS*. 2000;9:23-41.
82. Matsudo SMM, Araujo T, Matsudo V et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*. 2001;6:5-18.
83. World Health Organization. Besoins énergétiques et besoins en protéines. 1986 Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_724\\_\(part1\)\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_724_(part1)_fre.pdf). Acesso em 05/01/2011.
84. Ainsworth BE, Haskell wl, Leon as et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000;32:S498-S516.
85. Bunyard LB, Katzell LI, Busby-Whitehead MJ et al. Energy requirements of middle-aged men are modifiable by physical activity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998;68:1136-42.
86. Hunter GR, Wetzstein CJ, Fields DA et al. Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical activity in older adults. *Journal of Apply Physiology*. 2000;89:977-84.
87. Poehlman ET, Melby CL, Badylak SF. Relation of age and physical exercise status on metabolic rate in younger and older healthy men. *Journal of Gerontology*. 1991;46:54-8.
88. Food and Nutrition Board, National Research Council. Recommended dietary allowances. 10. ed. Washington: National Academy of Sciences; 1989. Disponível em [http://fnic.nal.usda.gov/nal\\_display/index.php?info\\_center=4&tax\\_level=2&tax\\_subject=256&topic\\_id=1342](http://fnic.nal.usda.gov/nal_display/index.php?info_center=4&tax_level=2&tax_subject=256&topic_id=1342). Acesso em 10/01/2010.
89. Young VR. Macronutrient need in the elderly. *Nutrition Reviews*. 1992;50:454-62.
90. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002;102:1621-47.
91. United States Department of Agriculture. Dietary reference intakes. Disponível em [http://fnic.nal.usda.gov/nal\\_display/index.php?info\\_center=4&tax\\_level=3&tax\\_subject=256&topic\\_id=1342&level3\\_id=5140](http://fnic.nal.usda.gov/nal_display/index.php?info_center=4&tax_level=3&tax_subject=256&topic_id=1342&level3_id=5140). Acesso em 15/10/2011.



92. Vaughan L, Zurlo F, Ravussin E. Aging and energy expenditure. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1991;53:821-5.
93. Mahan LK, Escott-Stump S. Proteins. In: Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy. 9. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. Cap. 5, p. 63-76.
94. Klein S, Rogers R. Nutritional requirements in the elderly. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1990;19:473-91.
95. Campbell WW, Crim MC, Dallal GE et al. Increased protein requirements in elderly subjects: new data and retrospective reassessments. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;60:167-75.
96. Wing RR, Vazquez JA, Ryan CM. Cognitive effects of ketogenic weight-reducing diets. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1998;19:811-6.
97. Meredith CN, Zackin MJ, Frontera WR et al. Dietary protein requirements and body protein metabolism in endurance-trained men. *Journal of Applied Physiology*. 1989;66:2850-6.
98. Starling RD, Ades PA, Poehlman ET. Physical activity, protein intake, and appendicular skeletal muscle mass in older men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70:91-6.
99. Haub MD, Wells AM, Tarnopolsky MA et al. Effect of protein source on resistive-training-induced changes in body composition and muscle size in older men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76(3):511-7.
100. Berman S, Venembre P, Sachet C et al. Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults. *Acta Physiology Scandinavian*. 1998;164:147-55.
101. Poortmans JR, Auquier H, Renaut V et al. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *European Journal of Applied Physiology, Belgium*. 1997;76:566-7.
102. Kreider RB. Creatine supplement: analysis of ergogenic values, medical safety, and concerns. *Journal of Exercise Physiology*. 1998;1:1-11.
103. Franco G. Tabela de composição química dos alimentos. 9. ed. São Paulo: Atheneu; 1992.
104. Potter SM. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *The Journal of Nutrient*. 1995;125:606S-611S.
105. Potter SM, Baum JA, Teng H et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998b;68:1375S-1379S.
106. Setchell KD, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from *in vitro* and *in vivo*, human observational, and dietary intervention studies. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78:593S-609S.
107. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clinics Proceedings*. 2000;75:1174-84.
108. Zhang X, Shu XO, Gao YT et al. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. *The Journal of Nutrition*. 2003;133:2874-8.
109. Clapauch R, Meirelles RMR, Julião MASG et al. Fitoestrogênios: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM). *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*. 2002;46:679-95.
110. Food and Drug Administration. Federal Register: Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Oct., 1999;64(206). Disponível em: . Acesso em 30/03/2006.
111. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2004;292:65-74.
112. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A et al. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas*. 2004;47:11-20.
113. Kumar NB, Cantor A, Allen K et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk.

Prostate. 2004;59:141-7.

114. Mahan LK, Escott-Stump S. Carbohydrates. In: Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy. 9. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. Cap. 3, p. 31-47.
115. Katch FI, McArdle WI. Nutrição ideal para boa saúde e para a prática de exercícios. In: Katch FI et al. Nutrição, Exercício e Saúde. 4. ed. São Paulo: MEDSIN Editora Médica e Científica; 1996. Cap. 10, p. 213-40.
116. Pereira MA, Jacobs Jr. DR, Pins JJ et al. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. The American Journal of Clinical Nutrition. 2002;75:848-55.
117. Towers AL, Burgio KL, Locher JL et al. Constipation in the elderly: influence of dietary, psychological, and physiological factors. Journal of the American Geriatrics Society. Jul., 1994;42:701-6.
118. Coelho RG. Interações nutricionais – Parte 1: Interações ao nível do trato gastrointestinal. Revista Metabolismo e Nutrição. 1995a;2:106-17.
119. Coelho R.G. Interações nutricionais – Parte 2: Ao nível pós-absortivo. Revista Metabolismo e Nutrição. 1995b;2:179-82.
120. Lee IM. Physical activity and cancer prevention – data from epidemiologic studies. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2003;35:1823-7.
121. Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. Physical activity and colon cancer: systematic review of potential mechanisms. Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. 2003;43:121-38.
122. Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. Journal of Medicine. 2002;33:73-86.
123. Krummel D. Lipids. In: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy. 9. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. Cap. 4, p. 49-62.
124. Moreno JJ, Mitjavila MT. The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis (review). The Journal of Nutritional Biochemistry. 2003;14:182-95.
125. Tanasescu M, Cho E, Manson JE et al. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. American Journal of Clinical Nutrition. 2004;79:999-1005.
126. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. The Journal of the American Medical Association. 2001;285:304-12.
127. Smith RD, Kelly CN, Fielding BA et al. Long-term monounsaturated fatty acid diets reduce platelet aggregation in healthy young subjects. British Journal of Nutrition. 2003;90:597-606.
128. De Roos NM, Schouten EG, Katan MB. Trans fatty acids, HDL-cholesterol, and cardiovascular disease. Effects of dietary changes on vascular reactivity. European Journal of Medical Research. 2003;20:355-7.
129. Mahan LK, Escott-Stump S. Vitamins. In: Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy. 9. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. Cap. 6, p. 77-122.
130. Czajka-Narins DM. Minerals. In: Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy. 9. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. Cap. 7, p. 123-66.
131. Boisvert WA, Castañeda C, Mendoza I et al. Prevalence of riboflavin deficiency among Guatemalan elderly people and its relationship to milk intake. American Journal of Clinical Nutrition. 1993;58:85-90.
132. Manore MM. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements. American Journal of Clinical Nutrition. 2000;72:598S-606.
133. Frank AA, Soares EA. Resultados obtidos na avaliação antropométrica e dietética. In: Frank AA, Soares EA. Nutrição no envelhecer. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2002. Cap. 11, p. 193-210.
134. Bailey AL, Maisey S, Southon S et al. Relationships between micronutrient intake and biochemical indicators of nutrient adequacy in a "free-living" elderly UK population. British Journal of Nutrition. 1997;77:225-42.
135. Belko AZ, Meredith MP, Kalkwarf HJ et al. Effects of exercise on riboflavin requirements: biological validation in weight reducing women. American Journal of Clinical Nutrition. 1985;41:270-7.

136. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. **Error! Hyperlink reference not valid.**8:CD004514.
137. Gebara KS, Matioli G. Relação da hiper-homocisteinemia com a doença cardiovascular e a doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2006;21:239-43.
138. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years old of age or older. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337:670-6.
139. Sahota O. Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium-vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. *Age and Ageing*. 2000;29:301-4.
140. Burger H, De Laet CE, Van Daele PL et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population. *American Journal of Epidemiology*. 1998;147:871-9.
141. Kanis JA. Calcium nutrition and its implications for osteoporosis. Part II. After menopause. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1994;48:833-41.
142. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;60:573-8.
143. Lloyd T, Rollings N, Eggli DF et al. Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65:1826-30.
144. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15:2504-12.
145. Tucker KL, Hannan MT, Chen H et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69:727-36.
146. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA et al. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65:1831-9.
147. Vuori IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2001;33:S551-86.
148. Briefel RR, Bialostosky K, Kennedy-Stephenson J et al. Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The Journal of Nutrition*. 2000;130:1367S-73S.
149. Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65:1803-9.
150. Doyle W, Crawley H, Robert H et al. Iron deficiency in older people: Interactions between food and nutrient intakes with biochemical measures of iron; further analysis of the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *European Journal Clinical Nutrition*. 1999;53:552-9.
151. Hobbs FD. Primary prevention of cardiovascular disease: managing hypertension and hyperlipidemia. *Heart*. 2004;90:iv22-5.
152. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and hypertension. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004;36:533-53.
153. Godlee F. The food industry fights for salt. *BMJ*. 1996;312:1239-40.
154. Madsen HL, Nielsen BR, Bertelsen G. et al. Screening antioxidative activity of spices: a comparison between assays based on ESR spin trapping and electrochemical measurement of oxygen consumption. *Food Chemistry*. 1996;57:331-7.
155. Eyre H, Kahn R, Robertson RM et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Stroke*. 2004;35:1999-2010.

156. Ji LL. Exercise and oxidative stress: Role of the cellular antioxidant systems. In: Ji LL. Exercise and Sport Sciences Reviews. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995 (p. 135-66).
157. Hollander J, Ji LL. Antioxidant defense: effects of aging and exercise. In: Radák Z. Free Radicals in Exercise and Aging. 1. ed. Champaign: Human Kinetics; 2000. Cap. 2, p. 35-72.
158. Carmeli E, Lavian G, Reznick AZ. The role of antioxidant nutrition in exercise and aging. In: Radák Z. Free Radicals in Exercise and Aging. 1. ed. Champaign: Human Kinetics; 2000. Cap. 3, p. 73-115.
159. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. Proceedings of the Nutrition Society. 1998;57:9-13.
160. Hasler CM. Functional foods: Benefits, concerns and challenges – A position paper from the American Council on Science and Health. J Nutr. 2002;132:3772-81.
161. Hasler CM. Scientific status summary. Functional foods: Their role in disease prevention and health promotion. Food Technology. 1998;52:63-70.
162. Cunningham-Rundles S. The effect of aging on mucosal host defense Journal of Nutrition and Health Aging. 2004;8:20-5.
163. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes Journal of Clinical Immunology. 2001;21:264-71.
164. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML et al. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019. American Journal of Clinical Nutrition. 2001;74:833-9.
165. Hamilton-Miller JM. Probiotics and prebiotics in the elderly. Postgraduate Medical Journal. 2004;80:447-51.
166. Davies MJ, Judd JT, Baer DJ et al. Black tea consumption reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic adults. The Journal of Nutrition. 2003;133:3298S-3302S.
167. Yang CS, Landau JM. Effects of tea consumption on nutrition and health. The Journal of Nutrition. 2002;130:2127-30.
168. Garcia-Gómez L, Sánchez-Muniz F. Revisión: Efectos cardiovasculares Del Ajo. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 2000;50:219-27.
169. Bouhnik Y, Vahedi K, Achour L et al. Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose dependently increases fecal bifidobacteria in healthy humans. The Journal of Nutrition. 1999;129:113-6.
170. Roberfroid MB. Prebiotics and synbiotics: Concepts and nutritional properties. British Journal of Nutrition. 1998;80:S197-S202.
171. Sanders ME. Probiotics. A publication of the Institute of Food Technologists' expert panel on food safety and nutrition. Food Technology. 1999;53:67-77.
172. Keevil JG, Osman HE, Reed JD et al. Grape juice, but not orange or grapefruit juices, inhibit human platelet aggregation. The Journal of Nutrition. 2000;130:53-6.
173. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA et al. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. Circulation. 1999;100:1050-5.
174. American College of Sports Medicine. Position stand on exercise and fluid replacement. Medicine and Science in Sports and Exercise. 1996;28:1-7.
175. Kenney WL, Chiu P. Influence of age on thirst and fluid intake. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2001;33:1524-32.



## Gastronomia Funcional



### 46 Gastronomia Funcional Aplicada aos Esportes





# Gastronomia Funcional Aplicada aos Esportes

Joana D'Arc Pereira Mura, Renato Caleffi e Suzana Machado



## ► Definição de gastronomia funcional

A gastronomia funcional pode ser conceituada como a união da produção alimentar observando-se tendências multiculturais com a utilização do conhecimento científico, bioquímico, químico, fisiológico e genético, viabilizada pela técnica dietética, para preservação dos aspectos nutricionais dos alimentos. Evidencia o papel dos fitoquímicos agregado às rotas químicas e bioquímicas, para contemplar a expressão da suscetibilidade genética por meio de cardápios modulados com foco na individualidade bioquímica e genética<sup>1</sup>.

Os receituários a serem elaborados devem respeitar os conceitos e as tendências gastronômicas adequadas a técnicas de cocção, que proporcionam credibilidade e aplicabilidade a modelos de gastronomia clássica adaptados ao emprego de alimentos funcionais, pois estudos científicos demonstram que a *performance* e a saúde dos atletas podem ser beneficiadas com modificações dietéticas; daí a preocupação precípua com a alimentação do desportista e do atleta de alto nível com treinamento regular, por períodos prolongados, que deverá também, do ponto de vista legal, atender às exigências da modalidade esportiva para fins competitivos<sup>2</sup>.

Considerações e recomendações dos *Guias Alimentares* do Ministério da Saúde<sup>3</sup> agregaram-se a perspectivas benéficas do consumo de frutas e vegetais, resultando no papel protetor dos fitoquímicos ser o foco laboral da gastronomia funcional, diante do fato de esses alimentos e nutrientes apresentarem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitrombóticas,

antimicrobianas, antialérgicas, quelantes de metais pesados, destoxificantes e antitumorais, e por serem, segundo Rossi<sup>4</sup>, pauta de análises de aumento ou minimização de efeitos em atletas, relacionados a massas muscular e gordurosa, hidratação e desidratação, agentes hormonais, tolerância gastrointestinal, utilização de gordura e oxidação no *status* nutricional, depleção do trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) e fadiga muscular.

Efeitos impactantes dos papéis alimentar e nutricional evidenciam-se no trabalho muscular intenso, pois esta prática de atividade física leva à formação de radicais livres, o que demonstra a importância da prevenção e dos cuidados decorrentes da alimentação saudável, agregando uma escala de valores transversal ao aspecto nutricional do atleta<sup>5</sup>.

## ► Importância da aplicação da gastronomia funcional a atletas

O objetivo da gastronomia funcional aplicada advém do processo alquímico de reunir alimentos e nutrientes altamente antioxidantes, associado a características palatáveis pela arte e ciência gastronômica, prevenindo o estresse oxidativo, por intermédio de antioxidantes enzimáticos ou não, que evitam a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO). O estresse oxidativo pode levar à destruição de macromoléculas celulares como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, sendo um dos fatores associados à diminuição da *performance* física, à fadiga muscular e ao *overtraining*<sup>6</sup>.

Portanto, as adequações modulares embasam-se no processo saúde-doença do público esportista, para prevenção de doenças frente aos desequilíbrios nutricionais da população-alvo. De acordo com o American College of Sports Medicine e a American Dietetic Association<sup>7</sup>, o estado de equilíbrio energético negativo dos atletas pode ser atribuído a vários fatores, como ingestão inadequada, devido à supressão do apetite ou à monotonia dos cardápios; incapacidade de reposição dos estoques de glicogênio hepático e muscular entre períodos de curto treinamento e/ou competições; dietas com alto conteúdo de fibras alimentares, que dão sensação de plenitude, com baixa intensidade energética; escolhas alimentares inapropriadas; desconhecimento ou falta de orientação profissional e dificuldade de ingerir grande quantidade de calorias em poucas refeições.

Os cuidados a serem adotados para uso de protocolo alimentar funcional envolvem o conhecimento de cada alimento com seu perfil fitoquímico e todas as interações de complexidade sujeitas ao meio ambiente, o impacto decorrente da suscetibilidade genética, a correlação aos fatores xenobióticos e/ou toxinas, bem como os desequilíbrios oriundos da ingestão alimentar incorreta, comprometendo o sistema imunológico e, provavelmente, levando o esportista a disfunções endócrinas e gastrointestinais<sup>8</sup>.

A elaboração de protocolo sugerido e os receituários deverão estar associados à modalidade esportiva elegida, sendo de fundamental importância a manutenção do conceito de segurança alimentar e nutricional do atleta. A seleção dos alimentos que fazem parte da dieta dos praticantes de atividade física e de atletas é determinante para a vitalidade corporal destes indivíduos, bem como para o controle do peso e da composição corporal com vistas ao aprimoramento e ao rendimento nos treinamentos e ao alcance de resultados positivos na competição elegida.

Para a elaboração dos cardápios destinados aos atletas e praticantes de atividade física, devem ser tomados alguns cuidados específicos de acordo com as recomendações atuais. Dessa forma, convencionam-se evitar carboidratos simples antes do exercício, pois estes podem causar

hipoglicemia face à sua rápida absorção. A Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte<sup>9</sup> recomenda a ingestão de 5 a 10 g/kg/dia de carboidrato, dependendo do tipo e da duração do exercício físico escolhido e dos objetivos do indivíduo. Ressalta-se que Tsintzas e Willians<sup>10</sup> já apontavam uma relação direta entre baixos níveis de glicogênio muscular, pré-exercício e fadiga no exercício. Diante desse panorama, conclui-se que no exercício prolongado a ingestão de carboidratos auxiliará a manutenção da glicemia e a preservação do glicogênio muscular.

O metabolismo proteico, durante o exercício físico, poderá sofrer alterações induzidas por vários fatores, incluindo intensidade, duração e tipo de exercício<sup>11</sup>. Estudos indicam efeitos positivos no consumo proteico-energético no treinamento prévio, porém, devem-se considerar mais pesquisas para melhor estabelecimento dos requerimentos proteicos dos atletas em diferentes modalidades. Sendo assim, a proteína deve ser utilizada não apenas como um nutriente “completo”, mas para estabelecer um plano alimentar que proporcione equilíbrio nutricional nas buscas de *performance* dentro da ampla gama de alimentos disponibilizados.

Da observação sistemática decorre a orientação da ingestão de alimentos que permitam a destoxificação, recuperando, em primeira fase, as alterações indevidas da microbiota intestinal. O cuidado com o aumento de fibras, que agem como prebióticos associados aos carboidratos complexos, deverá ser usado nos protocolos com a finalidade de melhorar o índice glicêmico e a resistência à insulina.

A banana verde, utilizada como estratégia em substituição às farinhas nas produções clássicas, contém grande quantidade de amido resistente, que não é absorvido no intestino delgado, sendo fermentado pela microbiota bacteriana no interior do intestino grosso, produzindo ácidos graxos de cadeia curta e contribuindo para a integridade do cólon<sup>12</sup>. Dessa forma, o amido resistente é classificado como um prebiótico e também pode ser considerado um simbiótico, devido ao aumento do número de lactobacilos no intestino, mesmo sem suplementação com probióticos.

O amido resistente protege a mucosa contra o câncer colorretal por melhorar o funcionamento intestinal, diminuindo, assim, o tempo de exposição da mucosa a substâncias tóxicas<sup>13</sup>. A banana verde é considerada um ingrediente básico para preparações em gastronomia funcional, com preservação das características e similaridade com hábitos. Tal substituição mantém o conceito e a aplicabilidade aliados à manutenção das características sensoriais em pratos nutricionalmente corretos que propiciam novas estratégias de educação nutricional do atleta.

Isso leva a acreditar que a aplicação da gastronomia funcional a atletas implica pesquisa observacional e registro sistemático de sinais e sintomas do atleta; relação entre alimento e ingrediente; recomendações máximas e mínimas de macro e micronutrientes com foco no processo saúde/doença, atuando na recuperação metabólica e nos desvios nutricionais, minimizando e/ou prevenindo doenças. A técnica dietética interdisciplinariza esses procedimentos, com respaldo das ciências exatas, por meio de operações, cortes, medidas e técnicas que, agregadas à biodisponibilidade e a ações mecânicas de cocção, tempo, temperatura, conformação espacial molecular, desnaturação de agentes físicos e químicos e rupturas de cadeias de polipeptídio, são capazes de preservar as propriedades funcionais dos alimentos e de antecipar, com cuidados especiais, a interferência de fatores antinutricionais, com visão baseada em algoritmo funcional e estratégias alimentares reproduzidas em receituário estabelecido a seguir (Figura 46.1).

## ■ Exemplo de receituário funcional

Sopa de abóbora, mel e gengibre (oito porções)

Ingredientes

- Duas abóboras japonesas
- Um terço de xícara de manteiga (65 g)
- 1 ℓ de caldo de frango

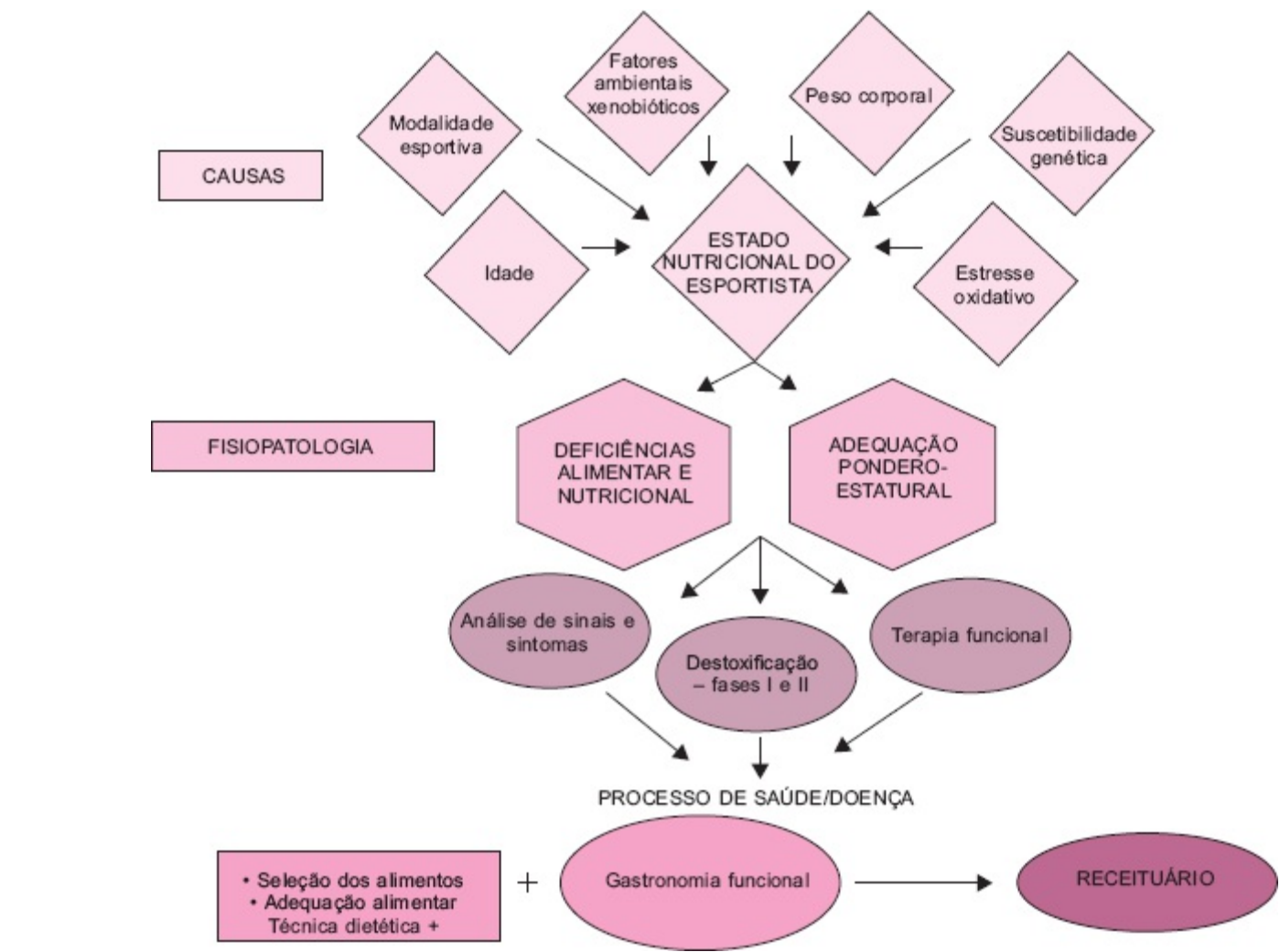


Figura 46.1 – Algoritmo de gastronomia funcional.

- 1 ℓ de água
- 60 g de gengibre
- 150 ml de melaço de cana
- Três colheres (chá) de sal marinho
- Pimenta-do-reino branca.

Modo de preparo

Retirar a casca e as sementes da abóbora e cortá-la em cubos. Em uma panela, refogar os cubos na metade da manteiga e depois cozinhar com o caldo, a água e o gengibre até a abóbora ficar macia.

Bater no liquidificador com o mel, a manteiga, o sal e a pimenta. Passar por uma peneira. Corrigir o tempero com mais gengibre ou mel, se necessário.

### Perfil nutricional funcional

O sabor inusitado da sopa é, ao mesmo tempo, uma produção recuperadora e repositora de energia. O  $\alpha$ -caroteno proveniente da abóbora é mais bem disponibilizado quando o cozimento se dá em presença de gordura, por isso a adição de manteiga à preparação. A associação de gengibre e pimenta-do-reino branca, além de trazer a sensação de aquecimento e conforto, traz em seu perfil ação antioxidante<sup>14,15</sup>, realçando sua disponibilização da vitamina C e da capsaicina, as quais protegem a função pulmonar, sendo, ainda, estimuladores do sistema imunológico<sup>16</sup>, com auxílio do princípio ativo do gengibre (zingiberina) e do gingerol, o que torna o prato um restaurador após exercícios intensos.

### Pesto de folhas

#### Ingredientes

- 130 g de folhas (rúcula, alface, agrião)
- Três quartos de xícara de azeite extra (180 ml)
- Sal a gosto
- Um dente de alho
- Gotas de limão.

#### Modo de preparo

Branquear as folhas ligeiramente, dando choque térmico imediato. No processador ou no liquidificador (neste caso, fazer aos poucos), processar as folhas até ficar homogêneo. Juntar o alho, o limão e, com o aparelho ligado, juntar aos poucos o azeite em fios até obter um molho. Temperar com sal. Servir com gergelim tostado.

### Perfil nutricional funcional

A produção, embora simples, tem um alto valor biológico e visa acompanhar pratos principais biodisponibilizando, em pequenas porções, poderosa fonte de vitaminas e minerais com ação antioxidante e restaurativa. O conteúdo de vitamina C, uma vez que a preparação deverá ser utilizada em seguida ao preparo, é potencializado e tem impacto positivo na redução de inflamações, aliviando os sintomas de estresse<sup>17</sup> por seus inúmeros ingredientes assim dispostos:

- Rúcula: os nutrientes da rúcula são semelhantes aos da mostarda; é rica em proteínas, vitaminas A e C e sais minerais, principalmente cálcio e ferro<sup>18</sup>
- Alface: verdura que contém grandes quantidades de betacaroteno, folatos, vitamina C, cálcio, ferro e potássio, mas as quantidades variam consideravelmente de um tipo para outro. No geral, os de coloração mais escura e intensa têm mais betacaroteno e vitamina C que as variedades mais claras<sup>19</sup>
- Agrião: uma das principais fontes de vitamina A, atua de maneira pontual na preservação da pele e da visão. Possui vitaminas do complexo B e grande quantidade de vitamina C. É rico em sais minerais, os quais ajudam a formação de ossos e dentes e previnem a fadiga mental. Além disso, é uma importante fonte de glicosinolatos, que atuam nos processos de metabolização dos xenobióticos, contribuindo para a destoxificação do organismo<sup>20</sup>



Gergelim: as sementes de gergelim contêm uma grande variedade de princípios nutritivos de alto valor biológico, como ácidos graxos insaturados (52%), o que lhes confere uma grande eficácia na redução do nível de colesterol sérico, além de atuar na prevenção da aterosclerose<sup>21</sup>.

## **Tabule de quinoa (seis porções)**

### **Ingredientes**

- 250 g de quinoa em grãos
- 300 g de tomate orgânico inteiro
- 250 g de pepino orgânico inteiro
- 75 g de cebola orgânica inteira
- 2 g de ervas orgânicas picadas (manjerição, tomilho, salsa, alecrim)
- 10 g de folhas de hortelã picadas (corte chifonado)
- 15 ml de vinagre de *kiwi* orgânico
- 10 ml de suco de limão orgânico
- 75 ml de azeite orgânico
- Sal a gosto
- Uma pitada de rapadura ou açúcar mascavo em pó – opcional.

### **Modo de preparo**

Lavar os grãos em água corrente, esfregando-os com as mãos. Deixar de molho por 30 min e escorrer.

Ferver água – duas vezes a quantidade de grãos; adicionar os grãos, cozinhando-os até o momento em que a água estiver toda absorvida. Resfriar os grãos e reservar.

### **Vegetais**

- Retirar a pele e a semente do tomate. Cortar em cubos pequenos (*brunoise*)
- Retirar a pele do pepino, cortá-lo ao meio e retirar as sementes. Cortar em cubos pequenos
- Descascar as cebolas e cortá-las em cubos pequenos
- Sobrepor algumas folhas de hortelã, umas sobre as outras, e enrolar como um charuto, fatiando finamente em seguida
- Misturar o vinagre e o suco de limão com o sal e o açúcar, emulsionar (bater) com o azeite e reservar
- Misturar todos os ingredientes delicadamente e armazenar no refrigerador.

### **Perfil nutricional funcional**

A facilidade e a rapidez do preparo, além da junção de nutrientes potencialmente ricos em minerais e vitaminas, fazem deste prato de alto valor biológico e com características antioxidantes um potencial reparador dos estoques de carboidratos complexos, em que a modulação da dieta poderá aumentar o poder de defesa contra radicais livres, viabilizado pela junção do *kiwi*, fonte



de vitamina C, vitamina E, potássio e polifenóis<sup>22</sup>, agregado ao valor proteico da quinoa, que contém proteínas e grande quantidade de vitaminas, tais como B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, C e E. É também essa fonte, rica em minerais como ferro, fósforo, e cálcio, que faz do prato um repositor dos estoques corporais, tanto nos músculos quanto no fígado, melhorando o processo de recuperação e a resposta imune e provendo o substrato energético para atividades físicas<sup>23</sup>.

## **Lasanha vegetariana (dez porções)**

### **Ingredientes**

- 3 kg de berinjela
- 2,3 kg de abobrinha
- 500 g de *tofu*
- Três unidades de banana verde
- 2 kg de tomate
- 2 g de sal
- 10 g de pimenta preta
- 20 g de ervas frescas
- 100 g de castanha-do-pará
- Dez dentes de alho
- Duas cebolas.

### **Modo de preparo**

Cortar as berinjelas em rodela finas e as abobrinhas no sentido longitudinal. Temperar com alho picado, sal e pimenta. Levar separadamente ao forno com vapor até ficarem macios e *al dente*. Resfriar e reservar.

Retirar a água do *tofu* e desmanchá-lo sobre uma peneira, eliminando todo o excesso de água. Bater em liquidificador o *tofu* com as ervas, uma pitada de sal e pimenta a gosto.

Picar as castanhas em pedacinhos e agregar à mistura de queijo. Reservar em local refrigerado.

Retirar o talo dos tomates e fazer uma incisão em forma de cruz no lado oposto. Levar ao forno combinado com vapor até que a pele comece a se separar. Retirar o tomate e resfriar. Retirar a pele e as sementes (opcional se o tomate for orgânico). Cortar cada tomate em seis pedaços.

### **Molho de tomate**

Lavar os tomates, deixando-os de molho em solução sanitizadora; enxaguar e retirar a parte inferior do talo com a ponta da faca; fazer um corte em sinal de cruz na parte oposta, superficialmente. Colocar os tomates em água quente, não fervente, *simmer* de 85 a 96°C (os tomates maduros por 3 min e os mais duros e verdes por 5 min).

Colocar em choque térmico em água com gelo e retirar a pele. Em seguida, cortá-los em quatro e retirar as sementes, armazenando-as em um recipiente. Passar as sementes por uma peneira para obter o suco e reservar.

Em uma panela grande, colocar o óleo e, ao esquentar, uma cebola descascada cortada ao

meio. Deixar a cebola tostar para liberar aroma e, em seguida, colocar o tomate sem pele e semente e o suco. Misturar. Se desejado, podem-se adicionar alguns dentes de alho e ervas de preferência, recomendando adicioná-los nos últimos 15 ou 30 min, preferencialmente que estejam previamente branqueados ou cozidos em vapor e resfriados em seguida, em qualquer dos casos, para preservar aroma e características nutricionais.

Em fogo alto, ferver e, em seguida, cozinhar em chama branda, para retirar a acidez. Um sabor equilibrado de molho é aquele nem ácido nem doce. Fazer de acordo com o paladar: pode-se adicionar açúcar, estévia ou casca de melancia, rica em celulose e sem sabor residual. Temperar com sal a gosto. Deixar os tomates se desmancharem, mas não completamente; assim, o estilo rústico permanecerá. Um bom molho geralmente reduz-se pela metade. Resfriar imediatamente e reservar.

Montar a lasanha adicionando-se um pouco de molho, em seguida, uma camada de abobrinha, depois a mistura de queijo, novamente um pouco de molho e por fim a berinjela.

Assar por cerca de 20 min. Servir imediatamente.

### **Perfil nutricional funcional**

Os três principais ingredientes são fontes de importante nutrientes:

- Berinjela: fonte de sódio, fósforo, ferro, potássio, magnésio, enxofre, fibras<sup>24</sup>
- Abobrinha: fonte de magnésio, ácido fólico, manganês<sup>25</sup>
- *Tofu*: importante fonte de cálcio e ômega-3, manganês, ferro, potássio, piridoxina e isoflavonas<sup>26–28</sup>; tem atividade antioxidante e anticarcinogênica, além de atuar na modulação da atividade estrogênica.

A composição de ingredientes, em razão de seu perfil rico em princípios ativos, conjuga-se à ação prebiótica da banana verde, tornando a produção gastronômica de alta qualidade nutricional, além de tomate e alho<sup>29</sup>, castanha<sup>30</sup> e ervas frescas<sup>31–34</sup> serem reconhecidos por sua função de destoxificação alimentar, agregando funções específicas de atuação no sistema imunológico, tornando esse prato recomendável por sua ação de redução do dano muscular e como estímulo de ressíntese de glicogênio. A quantidade de magnésio encontrada sugere que a síntese do ATP seja concretizada, já que estudos estabelecem uma estreita relação entre magnésio e performance física<sup>35</sup>. Vale ressaltar que a função do magnésio é de estabilizar a estrutura do ATP no músculo e em tecidos moles: na sua ausência, ocorrem aumento da irritabilidade muscular, arritmia cardíaca e tetania<sup>36</sup>.

***Salmão embrulhado com peras e nozes com ervas ao molho balsâmico agri-doce com cebolas, alho-poró e tanchagem (dez porções)***

## Ingredientes

- 2,5 kg de salmão
- Dez peras cortadas em tiras grossas
- 100 g de nozes picadas grosseiramente
- 50 g de ervas picadas.

## Molho

- 250 ml de vinagre balsâmico
- 250 g de cebolas em cubos (*brunoise*), cozidas em vapor e levadas ao choque térmico
- 250 g de alho-poró em cubos (*brunoise*), cozidos em vapor e levados ao choque térmico
- 100 ml de azeite
- Um cardamomo
- Cinco anises-estrelados
- Dois paus de canela
- Cinco folhas de louro
- Ramos de hortelã
- Meia pimenta dedo-de-moça sem semente e cortada ao meio
- Um punhado de tanchagem
- 40 g de rapadura.

## Modo de preparo

- Misturar o balsâmico com a rapadura e deixar reduzir em fogo lento. Quando começar a formar consistência de napé (caminho atrás da colher) ou ficar em ponto de geleia, adicionar as especiarias e metade das ervas picadas, a tanchagem e o hortelã
- Ferver por mais 2 min, desligar o fogo e tampar, deixando por 10 min em infusão
- Coar e adicionar as cebolas e o alho-poró, em seguida, o azeite
- Emulsionar com um batedor (*fue*) antes de servir
- Temperar o salmão com sumo de limão e sal
- Sobre papel-manteiga, dispor tiras de peras misturadas com as nozes
- Ajustar o salmão por cima e salpicar as ervas. Fechar o embrulho, deixando espaço de ar interno; assar em forno médio, pré-aquecido por 15 min
- Abrir com cuidado o embrulho, retirar o papel ou servir nele mesmo
- Regar o peixe com o molho agri-doce morno.

## Perfil nutricional funcional

A produção visa a mudanças nas práticas alimentares dos atletas, para adequação de necessidades e requerimentos orgânicos. A ingestão desse prato busca suprir a demanda que não pode ser atendida por outros ácidos graxos, especialmente de sua essencialidade no desenvolvimento dos ciclos da vida e sua importância para a vitalidade positiva do ser humano. A função do salmão, além do ômega-3, unindo pera<sup>37</sup>, nozes<sup>30</sup>, alho-poró<sup>38</sup> e tanchagem<sup>39,40</sup>, é maximizar a função antioxidante do prato, ajudando a regular a pressão sanguínea, os batimentos cardíacos e as

funções dos músculos e dos nervos. O alho-poró tem boas fontes de folatos e fibras, além de ser importante fonte de sulfuretos de alila, apontados em estudos como estimuladores de enzimas que destoxificam os agentes carcinogênicos<sup>41</sup>. Dessa forma, a formulação deixa em aberto a possibilidade de utilização por seu perfil nutricional de defesa orgânica, tendo como principal objetivo inibir ou reduzir danos causados às células pelas espécies reativas de oxigênio em atividades esportivas de alta densidade.

## Shiitake ao vinho (uma porção)

### Ingredientes

- 90 g de *shiitake* orgânico em tiras
- 50 ml de vinho tinto seco orgânico
- Um dente de alho orgânico amassado
- Duas colheres de sopa de azeite extra virgem orgânico
- Uma colher de café de linhaça
- Uma colher de café de gergelim branco
- 90 g de queijo orgânico tipo *quark* (semelhante ao *cottage*)
- 5 g de ervas frescas picadas (alecrim, tomilho, salsa, manjerição)
- Uma folha de alface-crespa
- Uma folha de alface-roxa
- Duas folhas de alface-americana
- Meia folha de *radicchio*
- Uma folha de agrião
- Uma folha de rúcula
- Três folhas de *mache*
- Sal a gosto.

### Modo de preparo

Misturar o queijo com as ervas e o sal. Reservar. Levar as sementes ao forno pré-aquecido, tostá-las e colocar sal (cerca de 10% do peso total). Reservar. Refogar o *shiitake* com uma colher (sopa) de azeite com metade do alho e do sal. Em seguida, adicionar o vinho até reduzir e incorporar ao *shiitake*. Reservar. Misturar as folhas e polvilhar as sementes por cima. Montar no prato, colocando de um lado uma camada de queijo, ajustando o *shiitake* por cima; do outro lado, ajustar as folhas com as sementes. Servir.

### Perfil nutricional funcional

A produção traz o requinte da alta gastronomia, associado à biodisponibilidade de nutrientes capazes de oferecer energia, restabelecendo as reservas de glicogênio muscular, dando condições ao organismo de sustentar requerimentos do sistema imunológico. O *shiitake* tem como principal propriedade uma substância chamada lentinan, que exibe forte atividade estimulante do sistema imunológico, estimulando o funcionamento dos macrófagos, aumentando, conseqüentemente, a produção de interleucina-1, além de estimular a proliferação de linfócitos T, células auxiliares

especiais de proteção, aumentando também a produção de interleucina-2. Dessa forma, o *shiitake* apresenta importante atividade anti-inflamatória e anticancerígena<sup>42</sup>.

As sementes de gergelim são fontes importantes de lignanas, por isso, comê-las inteiras maximiza sua atuação e pode influenciar positivamente a prevenção do câncer<sup>43</sup>. O vinho, devido ao seu princípio ativo resveratrol, é um fungicida natural que agrega benefícios, como inibir a oxidação de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low density lipoprotein*)<sup>44</sup> e reduzir a agregação plaquetária<sup>45</sup>.

As folhas verdes, ricas em cálcio, o qual é essencial para as atividades das células, a contração de músculos e as comunicações neuronais, associam-se ao arroz integral, repondo as reservas de energia muscular, fornecendo quantidades constantes de glicose, evitando picos de açúcar e não desequilibrando a insulina<sup>46</sup>. A cenoura e os demais condimentos aumentam a ação da vitamina A e dos carotenoides, advindos da cenoura, aumentando a defesa antioxidante desse prato<sup>47</sup>.

A utilização do azeite também favorece a proteção contra a oxidação de LDL e a inibição da agregação plaquetária, contribuindo para a redução do risco de aterogênese e carcinogênese<sup>48</sup>.

## **Bolo de cacau callebault com castanhas-do-pará e manga seca – sem farinha (28 porções)**

### **Ingredientes**

- 28 forminhas descartáveis
- 0,38 kg de coco ralado
- 0,03 kg de cacau
- 6 g de fermento em pó
- 3 kg de gordura de coco
- 0,01 kg de castanha-do-pará
- 0,23 kg de melaço de cana
- 0,3 l de água morna
- 0,05 kg de manga seca picada.

### **Modo de preparo**

Bater todos os ingredientes no liquidificador, misturar as castanhas e a manga, acrescentando o fermento por último. Assar por 25 a 30 min a 160°C.

### **Perfil nutricional funcional**

Esse preparo visa aumentar a resistência contra doenças pelo seu eficaz reforço do sistema imunológico, por ingredientes antioxidantes reforçados por selênio, caroteno, vitamina E da castanha-do-pará<sup>30</sup>, com uma junção adequada de betacriptoxantina (manga), que poderá se converter em vitamina A no trato digestório, potencializando o efeito antioxidante da preparação<sup>49</sup>. O cacau utilizado também tem importante função antioxidante, devido ao alto teor de flavonoides, como o flavonol, a epicatequina e a catequina, além das procianidinas que atuam na inibição da agregação plaquetária e na redução da aterogênese<sup>50,51</sup>.

## **► Considerações finais**

Pode-se verificar que avanços nas investigações da nutrição vêm esclarecendo a complexidade do

ser humano, sua individualidade bioquímica, o impacto da genética e da incorporação e da apreensão de hábitos alimentares saudáveis.

O conceito de gastronomia funcional pode também ser aplicado ao grupo de atletas e praticantes de atividade física, por apresentarem uma demanda alimentar de alto requerimento de alimentos antioxidantes, além de suporte de carboidratos e proteínas. Os atores coadjuvantes representados por fitoquímicos e substâncias bioativas, por suas substâncias com funções protetoras, minimizam o impacto degenerativo de radicais livres, decorrentes da prática esportiva intensa, com potencialização por planos alimentares adequados, por intermédio dos pré-requisitos modulares. Essas inclusões, proporcionadas por diversas substâncias bioativas que integram o sistema antioxidante exógeno, como as vitaminas C e E, o betacaroteno, a ferritina, a ubiquinona, a catalase e a glutathione peroxidase, entre outros, trazem efeitos benéficos pela alteração do padrão alimentar rotineiro por um padrão gastronômico de alta interatividade alimentar. Tal prática agrega substâncias bioativas e fitoquímicos, possibilitando criar um perfil de proteção orgânica integrado, assim como auxiliar a saúde do atleta, com seus antioxidantes, inibidores de agregação de plaquetas.

A gastronomia funcional torna-se fundamental e inovadora, proporcionando o prazer da ingestão com alimentos trabalhados dentro da perspectiva do fomento à saúde, aliado ao visual diferenciado, com arte e técnica, e permite promover planos alimentares aliados à modulação, essenciais para o desenvolvimento de práticas esportivas, com qualidade e quantidades adequadas, e assim atrativas para os consumidores. Desse modo, a gastronomia funcional poderá propiciar ao atleta melhor qualidade de vida, com manutenção do equilíbrio orgânico, garantindo, ainda, melhor *performance*.

## ► Referências bibliográficas

1. Mura JDP. História e tendências gastronômicas – o planejar e o fazer: o que faz parte? II Congresso Internacional de Nutrição Clínica Funcional; 2006.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n. 222, de 24 de março de 1998. Aprova o Regulamento Técnico referente a Alimentos para Praticantes de Atividade Física. D.O.U. – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 25 de março de 1998. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em 27/09/2007.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
4. Rossi L. Nutrição e atividade física: o binômio do século. Nutrição Profissional. 2005;1:25-30.
5. Peake JM, Suzuki K, Coombes JS. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. J Nutr Biochem. 2007;18:357-71.
6. Finaud J, Lac G, Filatre E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. Sports Med. 2006;36:327-58.
7. American College of Sports Medicine, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Joint Position Statement: nutrition and athletic performance. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:2130-45.
8. Gleeson M. Can nutrition limit exercise-induced immunodepression? Nutr Rev. 2006;64:119-31.
9. Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Diretriz da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Modificações dietéticas, reposições hídricas, suplementos alimentares e drogas: comprovação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. Rev Bras Med Esporte. 2003;9:43-5.
10. Tsintzas K, Williams C. Human muscle glycogen metabolism during exercise. Effect of carbohydrate supplementation. Sports Med. 1998;25:7-23.



11. Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Volpi E et al. Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:E513-22.
12. Topping DL, Fukushima M, Bird AR. Resistant starch as a prebiotic and symbiotic: state of the art. *Proc Nutr Soc.* 2003;62:171-6.
13. Munster IPV, Targerman A, Nagengast FM. Effect of resistant starch on colonic fermentation, bile acid metabolism and mucosal proliferation. *Dig Dis Sci.* 1994;39:834-42.
14. Siddaraju MN, Dharmesh SM. Inhibition of gastric H<sup>+</sup>, K<sup>±</sup> ATPase and *Helicobacter pylori* growth by phenolic antioxidants of *Zingiber officinale*. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:324-32.
15. Antonious GF, Kochhar TS, Jarret RL et al. Antioxidants in hot pepper: variation among accessions. *J Environ Sci Health B.* 2006;41:1237-43.
16. Beltran J, Ghosh AK, Basu S. Immunotherapy of tumors with neuroimmune ligand capsaicin. *J Immunol.* 2007;178:3260-4.
17. Bryer SC, Goldfarb AH. Effect of high dose vitamin C supplementation on muscle soreness, damage, function, and oxidative stress to eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16:270-80.
18. Barillari J, Canistro D, Paolini M et al. Direct antioxidant activity of purified glucoerucin, the dietary secondary metabolite contained in rocket (*Eruca sativa* Mill.) seeds and sprouts. *J Agric Food Chem.* 2005;53:2475-82.
19. Nicolle C, Cardinault N, Gueux E et al. Health effect of vegetable-based diet: lettuce consumption improves cholesterol metabolism and antioxidant status in the rat. *Clin Nutr.* 2004;23:605-14.
20. Gill CI, Haldar S, Boyd LA et al. Watercress supplementation in diet reduces lymphocyte DNA damage and alters blood antioxidant status in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:504-10.
21. Bhaskaran S, Santanam N, Penumetcha M et al. Inhibition of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-negative mice by sesame oil. *J Med Food.* 2006;9:487-90.
22. Duttaroy AK, Jorgensen A. Effects of kiwi fruit consumption on platelet aggregation and plasma lipids in healthy human volunteers. *Platelets.* 2004;5:287-92.
23. Ascheri JL, Spehar CR, Nascimento NE. Caracterización química comparativa de harinas instantaneas por extrusión de quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd), maíz y arroz. *Alimentaria.* 2002;39:82-9.
24. Balbach A, Boarim DSF. As hortaliças na medicina natural. 2. ed. Itaquaquecetuba: Vida Plena; 1992.
25. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables 1989/90. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1989.
26. Qin LQ, Xu JY, Wang PY et al. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006;52:428-36.
27. Liu J, Chang SK, Wiesenborn D. Antioxidant properties of soybean isoflavone extract and tofu *in vitro* and *in vivo*. *J Agric Food Chem.* 2005;53:2333-40.
28. Erlandsson MC, Islander U, Moverare S et al. Estrogenic agonism and antagonism of the soy isoflavone genistein in uterus, bone and lymphopoiesis in mice. *APMIS.* 2005;113:317-23.
29. Bhuvaneswari V, Abraham SK, Nagini S. Combinatorial antigenotoxic and anticarcinogenic effects of tomato and garlic through modulation of xenobiotic-metabolizing enzymes during hamster buccal pouch carcinogenesis. *Nutrition.* 2005;21:726-31.
30. Vieira TMF, Regitano-D'Arce MA. Antioxidant concentration effect on stability of Brazil nut (*Bertholletia excelsa*) crude oil. *Arch Latinoam Nutr.* 1999;49:271-4.
31. Cheung S, Tai J. Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary *Rosmarinus officinalis*. *Oncol Rep.* 2007;17:1525-31.
32. Araújo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96:723-8.
33. Padma VV, Christie SAD, Ramkuma KM. Induction of apoptosis by ginger in HEP-2 cell line is mediated by

- reactive oxygen species. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100:302-7.
34. Gülçin I, Elmastas M, Aboul-Enein HY. Determination of antioxidant and radical scavenging activity of Basil (*Ocimum basilicum* L. Family Lamiaceae) assayed by different methodologies. *Phytother Res*. 2007;21:354-61.
  35. Lukaski HC. Magnesium, zinc, and chromium nutrition and athletic performance. *Can J Appl Physiol*. 2001;26:S13-22.
  36. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. São Paulo: Manole; 2005.
  37. Carbonaro M, Mattera M, Nicoli S et al. Modulation of antioxidant compounds in organic vs conventional fruit (peach, *Prunus persica* L., and pear, *Pyrus communis* L.). *J Agric Food Chem*. 2002;50:5458-62.
  38. Cardoso J. Nutrição e doença cardiovascular – segunda parte. *Med Interna*. 2004;11:123-31.
  39. Guillén EMN, Emin JAS, Souccar C et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of *Plantago major* L.. *Pharm Biol*. 1997;35:99-104.
  40. Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol*. 2000;71:1-21.
  41. Galeone C, Pelucchi C, Levi F et al. Onion and garlic use and human cancer. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1027-32.
  42. Donoghue J, Przybylowicz P. Shiitake Grower's Handbook. Dubuque: Kendall Hunt Publishing; 1990.
  43. Coulman KD, Liu Z, Hum WQ et al. Whole sesame seed is as rich a source of mammalian lignan precursors as whole flaxseed. *Nutr Cancer*. 2005;52:156-65.
  44. Ou HC, Chou FP, Sheen HM et al. Resveratrol, a polyphenolic compound in red wine, protects against oxidized LDL-induced cytotoxicity in endothelial cells. *Clin Chim Acta*. 2006;364:196-204.
  45. Olas B, Wachowicz B. Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. *Platelets*. 2005;16:251-60.
  46. Singh G, Kawatra A, Sehgal S. Nutritional composition of selected green leafy vegetables, herbs and carrots. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2001;56:359-64.
  47. Hix LM, Lockwood SF, Bertram JS. Bioactive carotenoids: potent antioxidants and regulators of gene expression. *Redox Rep*. 2004;9:181-91.
  48. Quiles JL, Farquharson AJ, Simpson DK et al. Olive oil phenolics: effects on DNA oxidation and redox enzyme mRNA in prostate cells. *Br J Nutr*. 2002;88:225-34.
  49. Ribeiro SMR, Queiroz JH, Lopes RQME et al. Antioxidant in mango (*Mangifera indica* L.) pulp. *Plant Foods Hum Nutr*. 2007;62:13-7.
  50. Rein D, Paglieroni TG, Pearson DA et al. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function. *J Nutr*. 2000;130:2120S-2126S.
  51. Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavonoids: Implication for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc*. 2003;103:215-23.



## A

- Absorção, 6
  - de lipídios, 226
  - intestinal, 268
- Absormetria por raios X de dupla energia, 283, 369
- Ácido(s)
  - acético metilguanidina, 402
  - acetilsalicílico, 9
  - $\alpha$ -lipoico, 571
  - conjugado
    - - absorção, 452
    - - biodisponibilidade, 452
    - - biossíntese, 452
    - - conceito, 451
    - - distribuição, 452
    - - efeito(s)
      - - - adversos, 460
      - - - estudados da suplementação, 453
      - - - na sensibilidade à insulina e na inflamação, 458
      - - - no perfil lipídico, 458
    - - estrutura química, 451
    - - excreção, 452
    - - fontes alimentares, 461
    - - função, 451
    - - metabolismo, 452
    - - segurança, 460
  - desoxirribonucleico, 40
  - fólico, 34, 253
  - graxos, 145
    - - de cadeia curta, 18, 56
    - - essenciais, 34
    - - livres, 556
    - - ligados à albumina no plasma, 235
    - - ômega-3, 572
    - - poli-insaturados, 346, 463
    - - - biossíntese, 464
    - - - deficiência de ingestão, 466

- - - eicosanoides e doenças cardiovasculares, 466
- - - exercício físico e suplementação, 469
- - - fontes alimentares, 467
- - - síntese de eicosanoides, 465
- - síntese de, 227
- linoleico, 467
- linolênico, 467
- pantotênico, 34, 253
- úrico, 298
- Acidose, 133
- Aclimatação ao calor, 261
- Açúcares, 174
- Adaptações
  - ao treinamento, 134
  - da capacidade de tamponamento, 169
  - fisiológicas ao treinamento, 338
- Adeno-hipófise, 76
- Adipócitos interfibrilares, 232
- Aditivos, 48
- Adrenalina, 122
- Agravamento do processo inflamatório e de oxidação, 32
- Água(s), 257
  - corporal, distribuição da, 258
  - de coco, 141
  - minerais, 143
  - subprodutos da desinfecção da, 42
- Alanina, 388
- Alcachofra, 659
- Aldosterona, 95
  - mecanismo de ação, 96
- Alergia(s)
  - ao leite, 448
  - alimentares, 7
- Alho, 45, 659
- Alimentos
  - antioxidantes, 360
  - fontes
    - - de compostos fenólicos, 143
    - - de carotenoides, 145
    - funcionais, 139, 567
    - - fonte

- - - de antioxidantes, 143
- - - de lipídios funcionais ômega-3, 146
- - para a modulação da função gastrointestinal, 148
- - para atletas, 139
- potencialmente funcionais para ganho muscular, 148

#### Alteração(ões)

- cardiovasculares, 582
- da permeabilidade intestinal, 18
- dos fâneros e alterações visuais, 584
- endócrinas, 581
- gastrintestinais, 583
- hematológicas, 583
- hepáticas, 583
- hidreletrolíticas, 583
- hormonais, 119
- - exercício de endurance, 121
- - no exercício de força, 120
- metabólicas, 582
- ósseas, 582
- renais, 584

#### Amido, 154

- resistente, 567

#### Aminoácidos, 201, 203

- com cadeias laterais
- - ácidas, 202
- - apolares, 202
- - básicas, 202
- - polares neutras, 202
- de cadeia ramificada, 61, 333, 381
- - metabolismo, 382
- - - durante o exercício, 390
- - regulação da síntese proteica muscular, 385
- - síntese proteica, 385

#### Aminotransferases, 297

#### Anabolismo, 414

#### Análise(s)

- da integridade da mucosa intestinal, 18
- do percentual de saturação da transferrina, 295
- hematológicas, 292

#### Anorexia nervosa, 579

- modificações clínicas, 580



Anti-inflamatório não esteroide, 18

Antioxidantes

- concentrações após o exercício, 134
- inibição da peroxidação lipídica, 136
- não enzimáticos, 131
- prevenção do dano muscular, 136

Antropometria, 285

Apneia obstrutiva do sono, 369

Aporte de carboidratos pela dieta, 218

Arginina-vasopressina, 80

Aspirina, 31

Atividades autonômicas, 73

Atleticogenômica, 320

Aumento do status antioxidante, 372

Avaliação da carga tóxica total, 41

Azeite de oliva, 144

## B

$\beta$ -glicana, 150, 567

$\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato, 361

- definição, 439
- efeito anabólico e/ou anticatabólico, 440
- metabolismo, 439
- suplementação de, 440

Betaendorfinas, 122

Bicarbonato de sódio, 170

Biomarcadores, 292

- de estresse metabólico, 298
- de lesão tecidual, 296

Biotina, 253, 572

Biotransformação, 43

Boldo, 660

Boro, 250

Brássicas, 45

## C

Cacau, 570, 660

Cadeia

- ramificada
- - em aminoácidos, 385
- - no tecido hepático, 385

- respiratória, 128, 132

Café, 146, 569

Cafeína

- biodisponibilidade, 479
- controvérsias, 481
- efetividade, 481
- estrutura, 477
- fontes dietéticas, 477
- função, 477
- mecanismos de ação, 480
- metabolismo, 479
- recomendações, 483
- segurança, 483
- tolerância à, 482

Cãibras, 538

Cálcio, 246

- homeostase do, 101

Calcitonina, 103

- efeitos fisiológicos, 103

Canela, 569, 660

Capacidade de tamponamento, 169

Captação muscular de glicose, 180

Carboidratos, 18, 59, 173

- absorção de, 176
- captação muscular de glicose, 180
- digestão de, 176
- formas de, 198
- ingestão e performance
  - - antes do exercício, 194
  - - durante o exercício, 196
  - - após o exercício, 197
  - - - quantidade de, 197
- metabolismo
  - - aeróbico, 186
  - - e exercício físico, 183
  - - no fígado, 189
- turnover no repouso, 177

Cardo-mariano, 659

Carga

- glicêmica, 567
- tóxica total, 41

- Carnitina, 409
- biodisponibilidade, 410
- controvérsias, 415
- estrutura, 409
- fontes naturais, 415
- função, 409
- metabolismo, 410
- papel da, 410
- recomendação, 415
- segurança, 415
- Carotenoides, 145
- Cartilagem articular, 353
- Catabolismo
  - de aminoácidos, 206
  - do trifosfato de adenosina, 132
- Catecolaminas, 122
  - metabolização, 98
  - oriundas da medula adrenal, 98
- Células mioepiteliais, 81
- Cetose, 561
- Chá-verde, 45, 145, 569, 659
- Ciclo da ureia, 208
- Circulação mesentérica, 28
- Cisteína, 45
- Citocinas, 52, 333
- Cloramina, 42
- Cobre, 249, 348
- Coenzima Q10, 254, 358, 571
- Colágeno, 354
- Colina, 254
- Complexo hemoglobina/haptoglobina, 295
- Compostos fenólicos, 143
- Consumo
  - de alimentos e fluidos, 275
  - de peixes e frutos do mar com alto teor de mercúrio, 40
  - de sulfatos, 30
  - energético na resposta hipertrófica, 510
  - máximo de oxigênio, 469
- Contração muscular, 133
- Controle
  - glicêmico, 561

- ponderal, 413

Conversão de cetoácidos, 385

Coquetel antioxidante/destoxicante, 49

Corpos cetônicos, 228, 232

Corrida, 354

Córtex adrenal, 91, 96

Cortisol, 54, 94, 121

Creatina, 360, 401

- administração, 405

- efeitos adversos, 406

- eficácia, 405

- funções da, 405

- segurança, 406

- suplementação, 405

- tolerabilidade, 406

Creatinina, 298

Creatinocinase, 339

Crianças e adolescentes esportistas

- avaliação nutricional, 674

- composição corporal, 672

- crescimento, 772

- determinação da necessidade energética, 675

- estratégias nutricionais, 675

- - hidratação, 677

- - macro e micronutrientes, 676

- estresse oxidativo em, 679

- inflamação em, 679

- massa óssea de, 673

- metabolismo de crianças durante o exercício, 673

- overtraining em, 679

- período competitivo, 678

- tríade da mulher atleta em, 678

- uso de suplemento, 678

Cromo, 250, 571

Cúrcuma, 659

## D

Dano muscular, 136

Deficiência de ferro, 295

Deformabilidade de eritrócitos, 469

Densidade

- corporal, 282
- energética, 264
- Densimetria, 281
- Depleção de glicogênio, 332
- Deposição de triacilgliceróis, 231
- Desenvolvimento fetal, 94
- Desequilíbrio autônomo ou neuroendócrino, 331
- Desidratação
  - permeabilidade intestinal, 18
- Desinfecção da água, 42
- Destoxificação, 43
  - em atletas, 46
- Diabetes, 553
  - alimentos funcionais, 567
  - conceito, 554
  - estado inflamatório, 556
  - estratégias nutricionais
    - para diabetes melito tipo 1, 563
    - para diabetes melito tipo 2, 566
  - estresse
    - do retículo endoplasmático, 556
    - oxidativo, 556
  - etiologia, 554
  - exercício físico, 558
    - para diabetes melito tipo 1, 560
    - para diabetes melito tipo 2, 561
  - metabolismo durante o exercício físico, 559
  - papel do exercício, 554, 558
  - patogênese, 554
    - diabetes melito tipo 1, 555
    - diabetes melito tipo 2, 556
  - receptor de insulina, 554
  - tecido adiposo, 556
- Diencéfalo, 73
- Dieta
  - anti-inflamatória, 372
  - de caráter destoxicante, 47
  - de supercompensação de glicogênio, 196
  - de suporte à destoxificação, 45
  - hiperlipídica, 241
- Diferença crítica, 300

## Digestão

- de lipídios, 225
- de proteínas, 203

## Dipeptídios, 203

## Disbiose, 18, 20, 30

## Disfunção das células $\beta$ , 558

## Dislipidemia(s), 562, 623

- ácidos graxos, 626
- -insaturados, 626
- -trans, 626
- alimentos funcionais, 629
- carboidratos, 628
- colesterol, 628
- exercício regular com doença arterial coronariana, 624
- fitoterápicos, 629
- mudanças no estilo de vida, 624
- objetivos da terapia nutricional, 625
- proteínas, 628
- terapias não medicamentosas, 624

## Distribuição da água corporal, 258

## Distúrbios do sono, 365

- e atividade física, 372

## Doença(s)

- celíaca, 613
- - composição corporal, 616
- - consequência, 615
- - deficiência de nutrientes, 617
- - - cálcio, 617
- - - cromo, 618
- - - ferro, 619
- - - magnésio, 618
- - - vitaminas, 620
- - - zinco, 618
- - definição, 614
- - prevalência, 614
- - tratamento, 614
- de Addison, 96
- de Cushing, 96
- de Graves, 90
- relacionadas à tireoide, 90

## Duração



- da prática, 119
- de exercício, 119

## E

### Efeito(s)

- cumulativo do treinamento, 310
- residual do treinamento, 310
- do exercício físico sobre o sistema imunológico, 335

### Elementos-traço, 348

### Eletrólitos, 142, 258

### Endotoxemia, 29

### Endotoxinas, 18, 20

### Enterócito, 227

### Enzima(s), 128

- antioxidantes, 131, 133
- CK, 297
- A-amilase salivar, 176

### Epigenética, 321

### Epilepsia, 113

### Equilíbrio

- acidobásico, 140, 157
- - adaptações da capacidade de tamponamento, 169
- - e exercício físico, 163
- - sistema-tampão, 157
- - - intracelular, 159
- - - extracelular, 158
- - suplementação e manutenção do, 170
- energético, 217
- hídrico, 259

### Eritrócitos, 294

### Eritrograma, 294

### Especiarias, 144

### Esteroides adrenocorticais, 92

### Estratégias nutricionais, para prevenção de lesões, 353

### Estresse, 264

- e overtraining, 336
- oxidativo, 17, 128, 354
- - avaliação no exercício, 133
- - e doenças, 130
- térmico, 499

### Estudos de associação em genética, 323

- Esvaziamento gástrico, 264
- efeito do exercício sobre, 267
- Exames laboratoriais, 291
- Exercício, 264
- circulação mesentérica e, 28
- de endurance, 214
- - de curta duração, 219
- - de duração prolongada, 220
- - em ambientes quentes, 396
- - imunocompetência, 391
- - sobre a degradação proteica, 215
- - sobre a síntese proteica, 214
- de força, 209
- - equilíbrio proteico muscular, 396
- - sobre a degradação proteica, 211
- - sobre a síntese proteica, 210
- e estresse oxidativo, 127
- e exposição tóxica, 41
- em temperaturas frias, 123
- em temperaturas quentes, 124
- físico, 558
- imunocompetência e nutrição, 59
- intenso, 54
- moderado, 54
- Exposição tóxica
- ambiental, 40
- na prática esportiva, 41

## F

- Fadiga, 414
- central, 392
- Farinha de maracujá, 570
- Fator de crescimento similar à insulina I, 120
- Fenótipos, 321
- Ferro, 62, 249, 348
- Fibra(s) alimentar(es), 175, 567
- Fibrinólise, 562
- Fígado, 107
- Flavonoides, 348, 357
- Folículo tireoidiano, 83
- Fontes de contaminação, 40

Formação óssea, 94  
Frequência de treinamento, 119  
Ftalatos, 40  
Função  
- ergogênica, 403  
- renal, 94

## G

Galactogênese, 80  
Gamaglutamiltransferase, 297  
Gastronomia funcional  
- definição, 711  
- exemplo de receituário funcional, 712  
- importância da aplicação, 712  
Gel de tapioca, 49  
Genética, 321  
Gengibre, 660  
Genoma humano, 321  
Ginástica olímpica, 543  
- avaliação da composição corporal, 544  
- esteroides anabolizantes, 548  
- gasto energético, 545  
- maturação sexual, 544  
- necessidades nutricionais, 545  
- - macronutrientes, 545  
- - micronutrientes, 546  
- transtornos alimentares, 548  
Ginseng, 374  
Glândula(s)  
- adrenais, 91  
- - medula das, 96  
- endócrinas, 67  
- exócrinas, 67  
- mistas, 67  
- paratireoides, 98  
- pineal, 111  
- tireoide, 82  
Glicina, 45  
Glicocorticoides, 94  
Glicogênicos, 207  
Glicogenólise

- hepática durante o exercício, 190

- muscular, 186

## Glicose

- captação muscular de, 180

- ressíntese de glicogênio no tecido muscular pós-exercício, 188

- transportadores de, 178

- dependentes de sódio, 178

- transporte facilitado, 179

## Glucagon, 109

- regulação da secreção, 110

## Glutamina, 34, 333, 388, 419

- absorção intestinal, 420

- enzimas envolvidas, 422

- exercício físico

- e sistema imune, 430

- e dieta, 429

- e suplementação com, 432

- e performance, 434

- ressíntese de glicogênio, 433

- metabolismo, 422

- em células do sistema imune, 424

- no exercício físico, 427

- no fígado, 426

- no intestino, 424

- no músculo esquelético, 423

- no rim, 426

- overtraining, 432

- plasmática, 340

## Glutathione reduzida, 43

## Gordura visceral, 557

## H

## Hemoglobina, 159

## Hemólise, 294

## Hidratação, 140, 257, 268

- absorção intestinal, 268

- aclimação ao calor, 261

- antes, durante e após o exercício, 268

- distribuição da água corporal, 258

- efeitos fisiológicos, 262

- efeitos sobre a performance, 263

- eletrólitos, 258
- equilíbrio hídrico, 259
- esvaziamento gástrico, 264
- hipo-hidratação, 262
- termorregulação, 260

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, 40

Hierarquia dos ciclos de treinamento periodizados, 309

Higiene do sono, 370

Hiperglicemia induzida pelo exercício, 560

Hipertensão arterial, 562

Hipertireoidismo, 90

Hipo-hidratação induzida pelo exercício, 262

Hipófise, 73

- posterior, 80

Hipoglicemia, 563

- induzida pelo exercício, 560
- pós-exercício, 560

Hiponatremia, 141

Hipopneia obstrutiva do sono, 369

Hipotálamo, 73

Hipótese da fadiga central, 392

Hipotireoidismo, 90

Homeostase

- da glutathiona, 43
- do cálcio, 101
- - e vitamina D, 101

Homeostasia

- corporal, 67
- mineral, 98

Hormônio(s), 67

- adeno-hipofisários, 76
- adrenocorticais, 92
- adrenocorticotrófico, 54, 76
- derivados da tirosina, síntese, 68
- do crescimento, 78, 120
- efeitos fisiológicos, 88
- esteroidais
- - receptores, 72
- - síntese, 69, 71
- glicoproteicos, 76
- gonadotrofina coriônica humana, 77

- liberação de, do coloide para o plasma, 86
- liberador de tireotrofina, 80
- metabolismo lipídico, 89
- neuro-hipofisários, 80
- opioides, 122
- peptídicos, síntese, 68
- plasmáticos, 340
- proteicos, síntese, 68
- sistema cardiorrespiratório, efeito dos, 89
- taxa metabólica, 89
- tireoidianos, 68
  - - síntese de, 85
- transporte dos, 86
- trato gastrintestinal, 89

## I

Idoso ativo, 685

- alimentação saudável, 688
- alterações fisiológicas, 686
- anamnese sobre a utilização de medicamentos, 692
- anemia, 701
- antioxidantes, 702
- atividade física e processo de envelhecimento, 687
- avaliação
  - - bioquímica, 691
  - - da história clínica e dos aspectos psicossociais, 689
  - - das alterações antropométricas, 690
  - - do consumo alimentar, 692
  - - do gasto energético, 693
  - - do nível de atividade física, 692
  - - nutricional, 689
- doenças crônicas, 687
- fitoquímicos, 703
- hidratação, atividade física, 703
- hipertensão, 702
  - - e cloreto de sódio, 702
- necessidades
  - - de cálcio, 698
  - - de carboidratos, 697
  - - de lipídios, 698
  - - de micronutrientes, 699



- - de proteínas, 696
- - energéticas, 695
- - nutricionais, 694
- - de vitamina D, 700
- - de zinco, 701
- Impedância bioelétrica, 284
- Imunidade
  - celular, 52
  - em atletas, 54
- Imunocompetência, 391
- Imunoglobulina A, 54
- Índice(s)
  - corporais
  - - a partir de medidas antropométricas, 288
  - glicêmico, 17, 18, 30, 567
- Indutores enzimáticos, 43
- Infundíbulo, 73
- Ingestão
  - de aminoácidos, 198
  - de carboidratos, 198
  - - e performance, 194
  - de proteínas, 198
  - voluntária de fluidos, 275
- Inibição da peroxidação lipídica, 136
- Inibidores enzimáticos, 43
- Inositol, 254, 573
- Inseticidas, 41
- Insônia, 366
- Insulina, 104, 121, 387
  - degradação da molécula, 108
  - efeitos desencadeados, 107
  - mecanismo de ação, 105
  - regulação da secreção, 106
- Integridade da mucosa intestinal, 18
- Intensidade de exercício, 119
- Interação gene-comportamento-ambiente, 321
- Intervalo(s)
  - de recuperação, 313
  - de referência populacionais, 299
- Intervenções nutricionais pós-exercício de força, 211
- Isoleucina, 202, 333, 389

Isquemia-reperfusão, 129, 132

## L

L-carnitina e exercício físico, 411

Lactato sanguíneo, 340

Lactobacillus casei, 58

Leite, 142

- fermentado, 149

Leptina, 113

- efeito termogênico, 114

- ingestão alimentar, 113

- mecanismo(s)

- - de ação, 114

- - de adaptação a períodos prolongados de privação de alimentos, 115

Lesão muscular, 354

- induzida pelo exercício físico, 397

- prevenção de, 353

Leucina, 387, 389

Leucócitos, 293

Leucocitose, 132

Limão, 45

Linfócitos

- B, 52

- T

- - auxiliares, 53

- - citotóxicos, 53

Linfonodos, 53

Linhaça, 147, 570

Lipídios, 61, 223

- absorção de, 226

- compostos, 224

- derivados, 225

- digestão de, 225

- metabolismo de, 230

- - e treinamento de endurance, 240

- simples, 224

- tipos, 223

Lipoproteínas, 232

Locais de deposição de triacilgliceróis, 231

## M

Macrociclos, 309  
 Macronutrientes, 345, 359  
 Magnésio, 247, 348, 572  
*Magnolia officinalis*, 374  
 Manganês, 251  
 Marcadores  
 - bioquímicos, 339  
 - do overtraining, 338  
 - genéticos e exercício físico, 322  
 - imunológicos, 341  
 - subjetivos/psicológicos, 341  
 Massa corporal magra, ganho de, 403  
 Massa óssea, 538, 539  
 Matéria particulada, 42  
*Matricaria recutita*, 373  
 Mecanismo de adaptação a períodos prolongados de privação de alimentos, 115  
 Medula das glândulas adrenais, 96  
 Melatonina, 111, 371  
 - endógena, 372  
 Membrana, receptores de, 72  
 Mercúrio, 40  
 Mesociclo(s), 309  
 - de acúmulo, 310  
 - de realização, 310  
 - de transmutação, 310  
 Metabolismo  
 - aeróbico de carboidratos no exercício físico, 186  
 - anaeróbico, 413  
 - - de carboidratos no exercício físico, 183  
 - da creatina, 402  
 - de aminoácidos e exercício físico, 219  
 - de carboidratos, 90  
 - - e exercício físico, 183  
 - - no fígado durante o exercício físico, 189  
 - de crianças durante o exercício, 673  
 - de lipídios  
 - - e exercício, 230  
 - - e treinamento de endurance, 240  
 - de proteínas, 90  
 - de triacilgliceróis intramusculares, 238  
 - dos esqueletos de carbonos de aminoácidos, 207

- lipídico, 89
- mitocondrial, 236
- proteico e exercício, 208

Metais de transição, 128

Metalotioneína, 44

Metionina, 45

Microciclos, 309

Micronutrientes, 347

Minerais, 61, 245

- e defesa antioxidante, 359

Modelo

- em blocos de periodização, 310
- em forma de onda, 309
- tradicional de periodização, 308

Modulação imunológica, 58

Molibdênio, 251

Monotonia no treinamento, 333

Mucosa

- do trato gastrointestinal, 34
- intestinal, 18

## N

Natação

- hidratação, 530
- ingestão dietética, 525
- recomendações nutricionais, 525
- - cálcio, 527
- - carboidratos, 526
- - ferro, 528
- - lipídios, 527
- - macronutrientes, 526
- - magnésio, 529
- - micronutrientes, 527
- - proteínas, 527
- - vitaminas, 529
- - zinco, 529
- suplementação de vitaminas e minerais, 530

Neuro-hipófise, 73, 80

Niacina, 253

Noradrenalina, 122

NREM, 365

## Nutrição

- aplicada à metodologia do treinamento, 312
- e atividade física, 603
- - abordagem fisiológica às deficiências, 604
- - esporte e deficiência física, 605
- funcional, 35

Nutrigenética, 320

Nutrigenômica, 320

## O

### Obesidade

- alteração da microbiota, 661
- composição de ácidos graxos dietéticos, 656
- disfunção mitocondrial, 653
- dislipidemias, 650
- distribuição da gordura corporal, 649
- e emagrecimento, 562
- exercício físico, 655
- frutose e resistência à insulina, 657
- hipertensão arterial, 654
- mecanismo adipogênico, 657
- nutrientes, compostos bioativos e fitoterápicos, 658
- resistência à insulina, 650, 654
- - e coagulação, 655
- sensibilidade à insulina, 656
- tecido adiposo como glândula endócrina, 651

Ocitocina, 81

- regulação da secreção de, 82

### Óleo(s)

- de coco, 660
- de peixe, 469
- - asma e exercício físico, 473
- - e metabolismo da glicose, 470
- - e metabolismo lipídico, 470
- - e performance, 470
- - inflamação e lesão muscular, 475
- de pequi, 145
- ricos em triglicerídios de cadeia média, 145

Oligossacarídios, 174

Ômega-3, 146, 660

Osmolaridade, 264

## Osteoporose

- antioxidantes, 639
- em atletas, 643
- estresse oxidativo, 639
- minerais, 640
  - - boro, 641
  - - cálcio, 640
  - - cobre, 641
  - - estrôncio, 642
  - - magnésio, 640
  - - manganês, 642
  - - ferro, 642
  - - fósforo, 641
  - - potássio, 642
  - - silício, 642
  - - zinco, 641
- papel da nutrição, 638
  - - equilíbrio acidobásico, 638
  - - frutas e vegetais, 638
  - - lipídios, 638
  - - proteína, 639
- prebióticos, 640
- probióticos, 640
- simbióticos, 640
- vitamina(s), 642
  - - A, 642
  - - C, 643
  - - complexo B, 643
  - - D, 642
  - - E, 643
  - - K, 643

## Overtraining, 119, 329

- adaptações fisiológicas ao treinamento, 338
- alterações psicológicas, 336
- aspectos nutricionais, 342
- características, 330
- definições, 330
- e exercício de força, 337
- hipóteses da síndrome do, 331
- marcadores do, 338

## Oxidação, 32



- de gorduras, 413
  - de lipídios pelo músculo esquelético, 239
- Ozônio, 41

## P

- Palatabilidade da bebida, 275
- Panax ginseng, 374
- Pâncreas, 104
- endócrino, 104, 108
- Paratormônio, 98-99
- ações sobre os ossos, 100
  - efeitos fisiológicos do, 100
  - regulação da secreção de, 99-100
- Passiflora incarnata, L., 373
- Pendrina, 83
- Perfil de lactato sanguíneo, 340
- Periodização do treinamento desportivo, 308
- Permeabilidade intestinal, 18
- alteração da, 28
  - - consequências, 32
  - desidratação e, 29
  - estratégias nutricionais para corrigir, 33
  - no exercício intenso, 28
- Peroxidação lipídica, 136
- Peróxido de hidrogênio, 84
- Peso ideal, 288
- pH, 264
- manutenção
  - - durante a transição repouso-exercício, 164
  - - durante exercício de baixa intensidade, 165
  - - durante exercício intenso, 167
  - - durante exercício moderado, 166
- Phellodendron amurense, 374
- Pimenta vermelha, 660
- Piridoxina, 253
- Planejamento nutricional, 293
- Plasma, 69
- Policloreto de vinila, 40
- Polimorfismos
- CYP2D6, 44
  - genéticos, 44

Polissacarídios, 175  
Poluentes orgânicos persistentes, 40  
Potássio, 247  
Prebióticos, 34, 56, 568  
Preparação multianual, 309  
Pressão arterial, 94  
Prevenção do dano muscular, 136  
Princípio da continuidade, 309  
Probióticos, 34, 57, 348

Processo(s)

- inflamatório, 6, 30
- infundibular, 73
- metabólicos, 73

Programa 5R, 45

Prolactina, 78, 79

Prostaglandinas, 28

Proteína(s), 60, 202

- cinase ativada por monofosfato de adenosina, 192
- da soja e do leite, 148
- digestão, 203
- síntese, 205
- turnover, 204

Prótons, 157

## Q

Quercetina, 62

Questionário

- de rastreamento metabólico, 4, 35
- de sinais clínicos do overtraining, 344

## R

Radiação ionizante, 128

Rastreamento metabólico, 35

Reatividade vascular, 323

Receituário funcional, 713

Receptores

- acoplados à proteína G, 72
- de membrana, 72
- de tirosina cinase, 72
- hormonais, 70
- ionotrópicos, 72

- para hormônios esteroidais, 72
- Recuperação, 414
- Refeições, número de, 198
- Regulação
  - da secreção de esteroides adrenocorticais, 92
  - da síntese e da degradação proteicas e exercício, 216
  - da tireoide, 87
  - do catabolismo proteico, 205
  - hidreletrolítica, 122
- Reidratação pós-exercício, 272
- Relação hipotálamo-hipófise, 73
- REM, 365
- Reparo da mucosa do trato gastrintestinal, 34
- Reposição
  - de glicogênio, 140
  - hídrica, 499
- Repositores
  - de carboidrato ricos em polifenóis, 49
  - hidreletrolíticos, 49, 142
- Resistência à insulina, efeitos da, 558
- Resposta
  - imunoinflamatória, 94
  - imunológica
    - - autolimitação, 52
    - - diversidade, 52
    - - especialização, 52
    - - especificidade, 52
    - - memória, 52
    - - tolerância a antígenos próprios, 52
  - metabólica, 313
- Restaurador de glicogênio, para o pós-esforço, 49
- Resultados laboratoriais, 299
- Rhodiola rosea, 374
- Riboflavina, 253
- Ritmos biológicos, 111
- Rodíola, 374
- Romã, 659
- Ronco, 369

## S

Sacarose, 176

Segundos mensageiros hormonais, 72

Selênio, 250, 348

Semente de linhaça, 148

Sequestro de iodeto, 83

Síndrome

- da apneia obstrutiva do sono, 369

- de Conn, 96

- de Cushing, 96

- de Pendred, 83

- do overtraining, 331

Síntese

- de ácidos graxos, 227

- de hormônios

- - derivados da tirosina, 68

- - peptídicos e proteicos, 68

- - tireoidianos, 84

- de triacilgliceróis, 228

- dos hormônios esteroides, 69, 71

- proteica, 205

- - muscular, 387

Sistema(s)

- de defesa antioxidante, 355

- endócrino, 67

- - glândula(s)

- - - adrenais, 91

- - - paratireoides, 98

- - - pineal, 111

- - homeostasia mineral, 98

- - medula das glândulas adrenais, 96

- - pâncreas endócrino, 104

- - receptores

- - - de membrana, 72

- - - hormonais, 70

- - - para hormônios esteroidais, 72

- - relação hipotálamo-hipófise, 73

- - segundos mensageiros hormonais, 72

- - síntese de hormônios

- - - derivados da tirosina, 68

- - - esteroides, 69

- - - peptídicos e proteicos, 68

- - tecido adiposo como órgão endócrino, 113

- - transporte dos hormônios no plasma, 69
- fosfagênico e creatina, 402
- gerador de peróxido de hidrogênio, 84
- imune, 52
- - específico, 52
- tampão, 157
- - extracelular, 160
- - - a curto prazo, 160
- - - a longo prazo, 163
- - intracelular, 159
- de biotransformação e destoxificação, 43
- de defesa antioxidante, 131

Sódio, 246

Soja, 569, 697

Sono

- distúrbios do, 365
- ideal, 366

Squash, 533

- estratégias nutricionais, 539
- ganho de massa óssea, 539
- jogo, 539

Status de treinamento inicial, 119

Subprodutos da desinfecção da água, 42

Sulfato

- consumo de, 30
- de condroitina, 361
- de glicosamina, 361

Supercompensação, 308

Suplementação

- de antioxidantes, 135
- de bicarbonato de sódio, 170
- e manutenção do estado acidobásico, 170

Suplementos

- com efeito adaptogênico, 374
- esportivos, 26
- que contêm aminoácidos de cadeia ramificada, 390

Suporte nutricional para a destoxificação, 44

## T

Tálamo, 73

Taurina, 45, 573

## Tecido

- adiposo, 108, 113, 232
- linfoide associado ao intestino, 54
- muscular, 108

## Tempo

- de ingestão, 197
- de treinamento, 218

## Tênis, 533

- câibras, 538
- gasto energético, 535
- hidratação, 537
- jogo, 533
- massa óssea, 538
- necessidades nutricionais, 535
- nutrientes, 535
- suplementos, 537

## Teoria do treinamento desportivo, 307

## Terapia de controle de estímulos, 371

## Termorregulação, 123, 260

## Testosterona, 121

## The dirty dozen, 40

## Tiamina, 252

## Tiol, 348

## Tireoide

- doenças relacionadas à, 90
- regulação da, 87

## Tirosina, 68

## Tomilho, 45

## Toxicidade, 44

- fatores indicativos, 44
- sintomas, 44

## Toxinas ambientais, 40

## Transportadores

- de aminoácidos no músculo esquelético, 208
- de glicose, 178
- dependentes de sódio, 178

## Transporte

- citoplasmático intramuscular, 236
- de ácidos graxos através do sarcolema, 235
- dos hormônios no plasma, 69
- facilitado de glicose, 179



- sanguíneo de ácidos graxos livres ligados à albumina no plasma, 235

Tratamento nutricional funcional, 584

Trato gastrointestinal, 56

Treinamento

- crônico sobre o metabolismo proteico muscular, 216

- de endurance, 191

- de força, 487

- - considerações metabólicas, 508

- - consumo energético na resposta hipertrófica, 510

- - disponibilidade de aminoácidos e de insulina, 516

- - iniciação da tradução e síntese proteica, 515

- - recomendações nutricionais, 508

- - - água, 513

- - - carboidratos, 510

- - - lipídios, 511

- - - micronutrientes, 512

- - - ômega-3, 512

- - - ômega-6, 512

- - - proteína, 508

- - via da AKT/proteína cinase B, 514

- - via de proteínas cinases ativadas por mitógeno, 515

- em bloco, 311

- intervalado e predominância energética, 313

Treino, 309

Triacilgliceróis, 231

- síntese de, 228

Triatlo

- recomendações nutricionais, 488

- - água, 498

- - carboidrato, 489

- - - após o esforço, 493

- - - durante o esforço, 490

- - - pré-esforço, 490

- - eletrólitos, 500

- - energia, 488

- - lipídios, 497

- - micronutrientes, 500

- - proteínas, 495

- supercompensação do glicogênio muscular, 489

Trifosfato de adenosina e fosfocreatina, 402

Triglicerídios de cadeia média, 657

Tripeptídios, 203

Turnover

- de carboidratos no repouso, 177

- proteico, 204

## U

Ubiquinona, 358

Ureia sérica, 339

Uvas, 570

## V

Valina, 389

Vanádio, 572

Vegetarianismo

- alterações hormonais, 598

- energia e macronutrientes, 594

- função imunológica, 598

- micronutrientes, 595

- rabdomiólise, 598

- rendimento esportivo, 593

Via

- IKK, 557

- JNK, 557

- proteína cinase C, 557

Vinhos, 570

Vitamina(s), 61, 245, 251

- A, 34, 252

- antioxidantes, 355

- B<sub>12</sub>, 253

- C, 34, 62, 251, 356

- carotenoides, 252

- D, 252

- - na absorção intestinal de Ca<sup>+2</sup>, 101

- - homeostase do cálcio, 101

- - mecanismos de ação da, 102

- E, 62, 251, 355, 572

- K, 252

Volume, 264

- de exercício, 119

- ingerido (de líquido), 273

## W

Whey protein, 443

- alergia, 448
- alterações metabólicas, 446
- aplicabilidade, 445
- atividade física, 446
- características, 445
- composição corporal, 446
- exercício, 446
- hipertrofia, 446
- imunidade, 446
- obesidade, 446
- recomendações, 448
- recuperação, 446
- utilização, 444

## X

Xenobióticos, 39

## Y

Yacon, 569

## Z

Zinco, 34, 62, 248, 348, 572

Zona

- fasciculada, 91-92
- glomerulosa, 91
- reticulada, 92