

NUTRIÇÃO E METABOLISMO

Aplicados à Atividade Motora

NUTRIÇÃO E METABOLISMO

Aplicados à Atividade Motora

ANTONIO HERBERT LANCH A JUNIOR

Professor Associado da Universidade de São Paulo na Disciplina de Nutrição Aplicada à Atividade Motora na Escola de Educação Física e Esporte. Graduação em Educação Física. Especialização em Biologia da Performance Humana. Mestrado em Nutrição Experimental na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, FCF-USP. Doutorado em Nutrição Experimental na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, FCF-USP. Pós-Doutorado em Fisiologia Aplicada na School of Medicine, Washington University. Livre-Docência em Nutrição Aplicada à Atividade Motora na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, EEF E-USP



São Paulo • Rio de Janeiro • Ribeirão Preto • Belo Horizonte

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Jesuíno Pascoal, 30
Tels.: (11) 6858-8750
Fax: (11) 6858-8766
E-mail: edathe@terra.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
Fax: (21) 3094-1284
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Ribeirão Preto — Rua Barão do Amazonas, 1.435
Tel.: (16) 3323-5400
Fax: (16) 3323-5402
E-mail: editoraatheneu@netsite.com.br

Belo Horizonte — Rua Domingos Vieira, 319 — Conj. 1.104

PLANEJAMENTO GRÁFICO/CAPA: Equipe Atheneu

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Lancha Junior, Antonio Herbert
Nutrição e metabolismo aplicados à atividade motora/Antonio Herbert Lancha Junior. — São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

Vários colaboradores.

1. Capacidade motora 2. Metabolismo 3.
Nutrição I. Título

02-1236

CDD- 613.2

Índices para catálogo sistemático:

1. Nutrição aplicada a atividade motora:
Ciências médicas 613.2

LANCHA JR A.H.

Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora

©Direitos reservados à EDITORA ATHENEU — São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2006

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Colaboradores

FRANK BACURAU

Graduação em Licenciatura em Educação Física na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, EFEE-USP.

Mestrado em Fisiologia Humana no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, ICB-USP.

Doutorado em Fisiologia Humana no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, ICB-USP

LUIS FERNANDO BICUDO COSTA ROSA

Graduação em Ciências Biológicas no Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo, IB-USP.

Mestrado em Patologia Experimental na Faculdade de Medicina Veterinária e Zoologia da Universidade de São Paulo, FMVZ-USP.

Doutorado em Fisiologia no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, ICB-USP.

Pós-Doutorado no Department of Biochemistry na University of Oxford

LUCIANA OQUENDO PEREIRA

Graduação em Bacharel em Esporte na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, EEFE-USP.

Mestrado em Biologia Funcional e Molecular na Universidade de Campinas, Unicamp

MARCELO MARQUEZI

*Graduação em Licenciatura em Educação Física
na Universidade Estadual Paulista, UNESP.*

*Mestrado em Biodinâmica do Movimento Humano
na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade
de São Paulo, EEFE-USP.*

*Doutorado em Biologia Funcional e Molecular na Universidade
de Campinas, Unicamp*

MARÍLIA CERQUEIRA LEITE SEELAENDER

*Graduação em Ciências Biológicas no Instituto de Biologia
da Universidade de São Paulo, IB-USP.*

*Mestrado em Fisiologia Geral no Instituto de Biologia da
Universidade de São Paulo, IB-USP.*

*Doutorado em Fisiologia Humana no Instituto
de Ciências Biomédicas, ICB-USP.*

*Pós-Doutorado em Metabolic Research Laboratory na
University of Oxford*

*Dedico este livro a meu Pai – Antonio Herbert Lancha
com muito amor e saudades....*

Agradecimentos

Gostaria de agradecer inicialmente a Deus, que coloca em nossas vidas obstáculos que por vezes julgamos intransponíveis mas que ao superá-los temos a satisfação de identificar o tamanho da nossa força que Dele recebemos.

A minha esposa Luciana, pelo amor e cumplicidade constante.

A minha irmã Rebeca, parceira de todos os momentos.

Aos meus sobrinhos Guto, Gustavo, Talita, Julia e João.

Aos meus irmãos Joubert e Marcos — cunhado — que é como irmão.

Aos meus grandes orientadores Professor Sérgio Miguel Zucas – a quem devoto imenso carinho e respeito. Professor Rui Curi que durante anos admirei imensamente. Professor Eduardo Kokubun, amigo e fonte de inquietações. Dr. John Holloszy, modelo de obstinação pela ciência.

Aos meus amigos que sempre compreenderam a distância que muitas vezes a vida impõe.

Ao meu grande amigo Abílio Diniz, pelo incentivo, carinho, conselhos e brigas que nos fazem crescer.

Aos meus alunos que representam o grande estímulo de desenvolvimento deste livro.

Aos meus orientados de iniciação científica, mestrado e doutorado pelas constantes indagações.

Prefácio

O projeto deste livro surgiu quando do início de nossa atividade como professor da disciplina Nutrição Aplicada à Atividade Física na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, EEFE-USP no ano de 1988. Na época dividia a responsabilidade da disciplina com o Professor Dr. Sérgio Miguel Zucas, a quem devo o estímulo para ingressar na carreira acadêmica e a orientação de meus estudos de Mestrado. Naquela época sentíamos muita falta de um livro-texto no qual os assuntos pertinentes a esta área do conhecimento fossem devidamente explorados para a facilitação do aprendizado dos alunos de graduação. Ao longo de minha formação no Doutorado, junto ao professor Dr. Rui Curi, pude dividir o entusiasmo deste assunto com meus colegas (e posteriormente amigos) Luís Fernando Bicudo Pereira Costa Rosa e Marília Seelaender, que hoje fazem parte do conjunto de pesquisadores envolvidos nesta área e respondem por capítulos deste livro.

Quando de nossa intenção de desenvolvimento do Pós-Doutorado nos Estados Unidos, tínhamos em nosso laboratório a participação do Reury Frank, aluno de graduação extremamente interessado nos assuntos de metabolismo do exercício. Como estávamos prevendo uma estada mais longa fora do país, o Reury passou a desenvolver seus estudos junto ao Professor Dr. Rui Curi com a co-orientação do Professor Bicudo. O Dr. Reury tem também sua co-responsabilidade neste livro como autor de capítulo.

Durante o programa de Pós-Doutorado fui envolvido pela brilhante capacidade científica do Dr. John Holloszy que responde na Escola de Medicina da Washington University pela direção do Departamento de Gerontologia e coordena estudos na área de metabolismo do exercício. Cabe ressaltar que este estágio só foi possível pelo apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo — FAPESP, que custeou minha estada de um ano e meio em St. Louis — Missouri. A FAPESP é hoje a grande responsável pelas verbas que recebemos em nosso laboratório tanto no financiamento de projetos como nas bolsas de nossos alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado.

Um dos primeiros alunos de mestrado foi o professor Marcelo Luis Marquezi. Logo no início de nossas atividades de orientação no programa de Pós-Graduação da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, EEFE-USP, fomos procurados pelo Marcelo, que havia se interessado pelos estudos metabólicos. Combinamos nossas idéias e hoje o Marcelo é um mestre desenvolvendo seu Doutorado na Unicamp sob nossa orientação e um dos autores de parte deste livro.

A Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, EEFE-USP ao criar os cursos de bacharel em Educação Física e Bacharel em Esporte, institui o desenvolvimento por parte do formando de uma monografia de final de curso. Nossa primeira experiência nessa nova atividade ocorreu com a então Bacharelanda Luciana Oquendo Pereira. Seu envolvimento com esta área fez com que a Luciana terminasse a graduação e ingressasse no Pós-Graduação da Unicamp sob nossa orientação. A Luciana é também uma das autoras de parte deste livro.

Temos assim o enorme prazer de apresentar a você, leitor, um breve histórico do desenvolvimento deste livro, assim como o envolvimento dos autores com o tema em questão. Esperamos que a leitura seja agradável e útil.

São Paulo, verão de 2002
Antonio Herbert Lancha Junior

Sumário

- 1** **Conceitos, 1**
Antonio Herbert Lancha Junior
- 2** **Proteína, 13**
Antonio Herbert Lancha Junior
- 3** **Carboidratos, 37**
Luís Fernando Bicudo Pereira Costa Rosa
- 4** **Lipídios, 71**
Marília Cerqueira Leite Seelaender
Mônica Aparecida Belmonte
- 5** **Reposição Hídrica, 95**
Luciana Oquendo Pereira
Marcelo Luis Marquezi
Antonio Herbert Lancha Junior
- 6** **Produção de Espécies Reativas de Oxigênio
Durante a Atividade Motora e
Mecanismos de Defesa, 131**
Reury Frank Pereira Bacurau
Luís Fernando Bicudo Pereira Costa Rosa
- 7** **Anabolizantes, 155**
Reury Frank Pereira Bacurau
- Índice Remissivo, 181**

Conceitos

Antonio Herbert Lancha Junior

ALIMENTOS E NUTRIENTES

Ao se abordar um tema como nutrição, deve-se definir claramente o que classificamos como alimento e nutriente. Assim, temos: a) alimento — tudo aquilo que é ingerido com o intuito de saciar a fome; e b) nutriente — substâncias contidas nos alimentos e que desempenham funções específicas no organismo (ex.: carboidratos, lipídios, proteínas, vitaminas e minerais).

Os alimentos muitas vezes são classificados de acordo com os nutrientes que os compõem — ou, então, com base no principal nutriente. Assim, é bastante comum observarmos comentários do tipo: “Pão é carboidrato!” Sem dúvida, ao analisarmos o pão, comprova-se que grande parte de sua composição é determinada pelos carboidratos, porém outros nutrientes estão também presentes nesse alimento.

Os nutrientes são classificados em dois grandes grupos básicos: I) macronutrientes; e II) micronutrientes. Os macronutrientes podem ser subdivididos em: carboidratos, lipídios e proteínas; enquanto os micronutrientes classificam-se em: vitaminas e minerais. O primeiro

grupo — macronutrientes — é formado pelos nutrientes fornecedores de energia ao organismo. Os micronutrientes apresentam o que chamamos de *biorreguladores*, pois atuam modulando processos metabólicos, como partes de enzimas e outras estruturas; porém eles não fornecem energia. Assim, outra afirmação popular bastante equivocada é: “Vitamina engorda!” Trata-se de um equívoco, pois a vitamina não fornece energia ao organismo.

Ao pensarmos em dieta balanceada, de imediato nos vêm à mente quais são os alimentos que devemos ingerir para atingi-la. Classicamente, a distribuição ideal de nutrientes da dieta deve observar o seguinte escalonamento (Fig. 1.1):

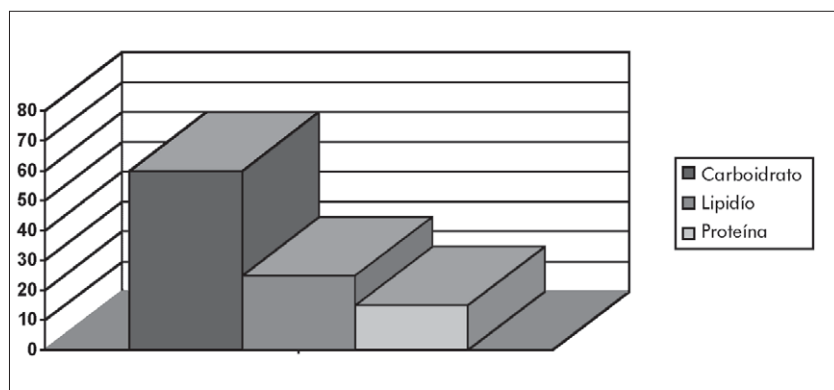


Fig. 1.1 — Consumo calórico.

A Fig. 1.1 demonstra nitidamente a predominância, quanto ao consumo calórico, dos carboidratos, seguido dos lipídios e das proteínas.

A grande dificuldade nessa divisão é a transformação desses nutrientes em alimentos. Tentando encontrar a melhor maneira de “decodificar” essa mensagem nutricional, o Departamento de Agricultura do Governo Norte-americano (USDA) contratou, em 1988, uma empresa de comunicação visual com este objetivo. Dentre as diversas figuras apresentadas, a Pirâmide de Alimentos (Fig. 1.2) foi a escolhida para este fim.

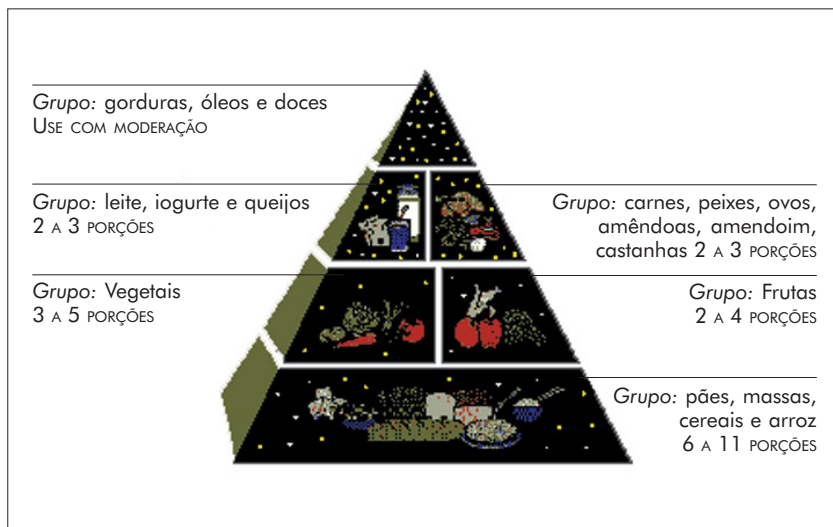


Fig. 1.2 — Pirâmide alimentar: Um guia para a escolha de alimentos

Podemos, então, visualizar na base da pirâmide alimentos como pães, cereais, arroz e massas (seis a 11 porções), e, imediatamente, surge a pergunta: por que esses alimentos são tão importantes?

Esses alimentos fornecem os carboidratos na forma de polissacarídeos (cuja classificação iremos discutir adiante), que constituem importante fonte de energia para o organismo, especialmente em dietas de baixo consumo de lipídios. Esses alimentos fornecem ainda vitaminas, minerais e fibras. Logo acima do grupo das massas, cereais e pães, aparece o grupo das frutas (duas a quatro porções), responsável pelo aporte de vitaminas, como as vitaminas A e C e o potássio. Este grupo possui baixas concentrações de gordura e sódio. O grupo dos vegetais (três a cinco porções) fornece, além das vitaminas contidas nas frutas (A e C), folatos e minerais como o magnésio. São alimentos naturalmente pobres em gordura e ricos em fibras. Acima dos vegetais e frutas aparece o grupo das carnes (duas a três porções), importantes alimentos que fornecem proteína, vitaminas do complexo B, ferro e zinco. O grupo do leite e derivados (duas a três porções) também fornece proteína, vitaminas e minerais. Além disso, representa a melhor fonte de cálcio para o organismo. Finalmente, no topo da pirâmide, encontramos as gorduras, óleos e doces (consumo moderado). A pirâmide sugere de seis a 11 porções de massas, pães e cereais. Para melhor

quantificar esses valores, segue a Tabela 1.1, com os referidos valores alimentares.

Tabela 1.1	
Grupo de alimentos*	Porções equivalentes
Pães, cereais e massa	1 fatia de pão de forma 50g de cereais prontos para o consumo 1/2 copo de cereais cozidos (ex.: arroz) ou massa
Vegetais	1 copo de vegetais folhosos 1/2 copo de vegetais cozidos 3/4 de sucos vegetais
Frutas	1 maçã média, banana ou laranja 1/2 copo de suco de fruta enlatado concentrado 3/4 de copo de suco de fruta natural
Leite e derivados	1 copo de leite ou iogurte 43g de queijo tipo prato 57g de queijo processado
Carnes, peixes, ovos	de 57g a 85g de carne magra ou peixe 1 ovo cozido

*The food guide pyramid — USDA, 1992.

É importante destacar que a ingestão alimentar deve ser também ajustada para as necessidades calóricas dos indivíduos. Assim, pode-se dividir esta ingestão, *grosso modo*, em três níveis: A) baixo, B) médio e C) alto potencial calórico, em que A = 1.600 kcal, B = 2.200 kcal e C = 2.800 kcal. Nesta divisão (Tabela 1.2), os grupos de alimentos ficarão assim dimensionados:

Tabela 1.2			
Grupo de Alimentos	A	B	C
Pães, cereais e massas	6	9	11
Vegetais	3	4	5
Frutas	2	3	4
Leite e derivados	2-3	2-3	2-3
Carnes	5	6	7

INTEGRAÇÃO METABÓLICA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

CLASSIFICAÇÃO DAS FIBRAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS

Como citado por Keul e cols.¹, já em 1678 Lorenzini diferenciou pela primeira vez as fibras musculares de coelhos em brancas e vermelhas. Cerca de dois séculos após, Ranvier, em 1873, e Grutzner, em 1884, demonstraram que os vertebrados possuem dois tipos extremos de fibras musculares às quais denominaram de fibras musculares escuras (tônicas) e pálidas (fásicas), que responderiam com adaptações metabólicas de acordo com a solicitação a que fossem expostas. Mais recentemente, Saltin e cols.² demonstraram existir três tipos distintos de fibras musculares. Estas fibras foram então classificadas como: 1) fibra do tipo I (contração lenta), 2) fibra do tipo IIA (contração rápida-oxidativa) e 3) fibra do tipo IIB (contração rápida-glicolítica). Saltin e cols.² descreveram ainda as características metabólicas específicas de cada uma, como demonstrado na Tabela 1.3.

Tabela 1.3 Características das Fibras Musculares (Modificado de Saltin e cols.².)			
Propriedades	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB
Velocidade de contração	Lenta	Rápida	Rápida
Capacidade glicolítica	Baixa	Moderada	Alta
Capacidade oxidativa	Alta	Moderada	Baixa
Estoque de glicogênio	Moderado	Moderado	Alto
Estoque de triglicerídeos	Alto	Moderado	Baixo
Capilaridade do tecido	Elevada	Moderada	Reduzida

Como se pode verificar na Tabela 1.3, as fibras musculares do tipo I possuem características fundamentais para a manutenção de esforços de longa duração e baixa intensidade. Devido a sua alta capacidade oxidativa e baixa velocidade de contração, as principais vias de geração de ATP são decorrentes dos processos oxidativos mitocondriais. Estas fibras possuem grande capacidade de utilizar os

ácidos graxos livres devido à elevada capilaridade do tecido e alto estoque de triglicerídeos. De modo oposto, as fibras do tipo IIB, que possuem uma alta capacidade glicolítica e também elevada velocidade de contração, estão envolvidas com atividades de alta intensidade e curta duração. Nessas fibras, o conteúdo elevado de glicogênio favorece a glicólise. Já as fibras do tipo IIA apresentam eficiente resposta adaptativa ao esforço, ou seja, podem responder, quando solicitadas, de forma similar às fibras do tipo I ou do tipo IIB.

Estrutura das Fibras Musculares

Os músculos esqueléticos são constituídos por um conjunto de diferentes tipos de fibras, sendo que o padrão de distribuição destas reflete o tipo de contração que o músculo está apto a realizar.

As fibras diferem, por exemplo, quanto ao número de mitocôndrias, o qual tende a ser inversamente proporcional ao diâmetro da fibra. Fibras pequenas, ricas em mitocôndrias, predominam nos músculos vermelhos (ex.: sóleo, Fig. 1.3) e são denominadas fibras vermelhas (tipo I). As fibras de maior diâmetro apresentam número reduzido de

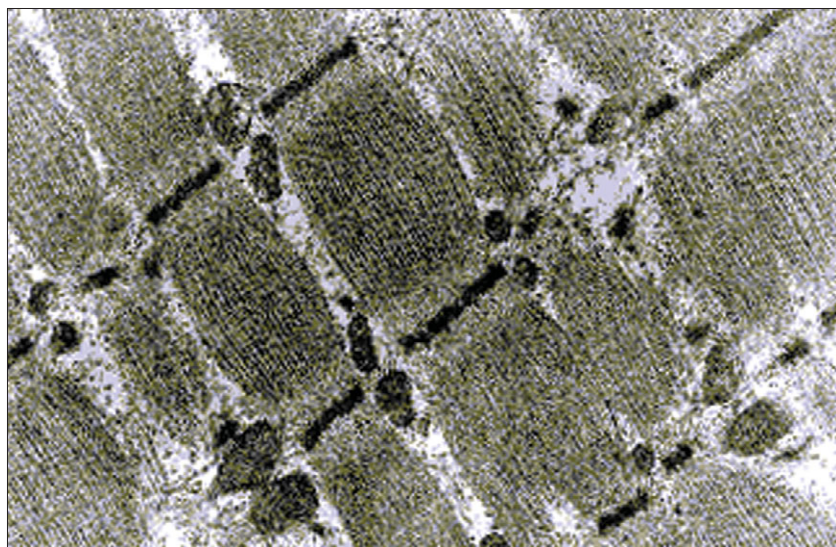


Fig. 1.3 — Microscopia eletrônica do músculo sóleo. Ampliação 14.000x⁴.

mitocôndrias e pouca mioglobina (pigmento muscular avermelhado) e são abundantes nos músculos brancos (ex.: gastrocnêmio, Fig. 1.4) (tipo IIB). Outro tipo de fibra é a denominada mista (tipo IIA), que apresenta características intermediárias das fibras musculares vermelhas e brancas. Porém, a presença de mioglobina em sua estrutura lhe confere características superficiais semelhantes às fibras vermelhas (Greep e Weiss³).

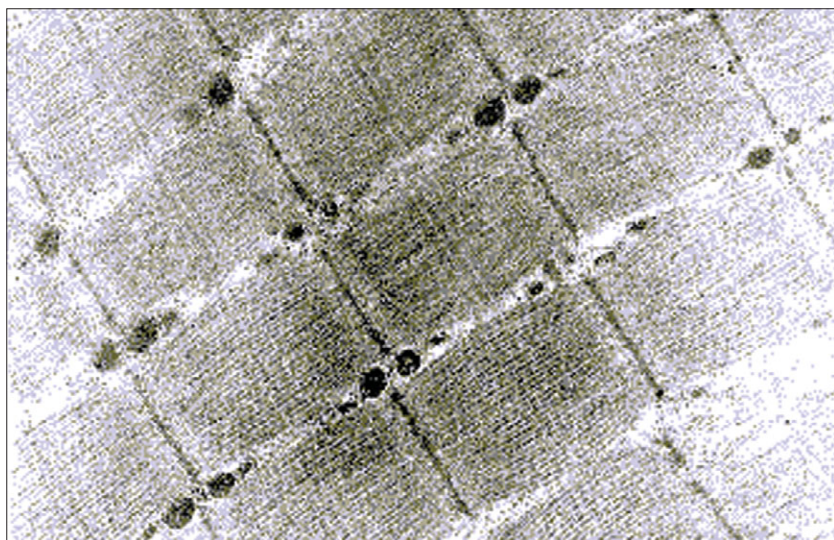


Fig. 1.4 — Microscopia eletrônica do músculo gastrocnêmio. Ampliação 14.000x⁴.

Quando as fibras são avaliadas em termos de ultra-estrutura, verifica-se a grande distinção entre os tipos. As vermelhas possuem número elevado de mitocôndrias, de tamanho maior, agregadas logo abaixo do sarcolema e em forma de colunas longitudinais entre as miofibrilas. As fibras brancas apresentam mitocôndrias escassas, de forma elíptica, que se acumulam ao redor da banda I. A linha Z nessas fibras é mais estreita. Nas fibras intermediárias, o número de mitocôndrias é elevado como o das fibras vermelhas, porém a linha Z é estreita como nas fibras brancas. As características das fibras vermelhas são típicas de atividade metabólica oxidativa intensa.

Nas junções neuromusculares, as diferenças ultra-estruturais são também evidentes. O número de vesículas sinápticas e a complexidade das fendas juncionais são maiores nas fibras brancas quando comparadas às vermelhas (Greep e Weiss³).

Fisiologicamente, os músculos vermelhos contraem mais lentamente que os brancos; assim, as fibras vermelhas são consideradas “fibras de contração lenta”. No entanto, as propriedades fisiológicas atribuídas às fibras individuais divergem muito das propriedades do músculo como um todo e só agora o significado funcional das fibras começa a ser compreendido. As unidades motoras variam dentro de um mesmo músculo, além de apresentarem certa heterogeneidade química entre as proteínas miofibrilares. Por exemplo, diferentes isoformas de miosina existem nos músculos individuais. Estas podem ser identificadas diretamente, considerando o tipo de fibra, por meio da imunocitoquímica. Desta forma, as propriedades químicas das fibras podem ser correlacionadas com suas características microscópicas.

Em grande número de músculos, fibras brancas e intermediárias reagem com anticorpos (Ac) específicos para miosina “rápida”. Por outro lado, fibras vermelhas reagem com Ac contra miosina lenta e um número significativo de fibras vermelhas reage com Ac para miosina rápida. Assim, existem duas características das fibras vermelhas que só podem ser diferenciadas por meio desta metodologia. Estas fibras são definidas como fibras vermelhas lentas e rápidas, respectivamente (Greep e Weiss³).

Outro fato constatado recentemente é que as fibras de uma mesma unidade motora podem ser identificadas pela ausência de glicogênio após estimulação do motoneurônio que as inerva. Pode-se observar, assim, que fibras musculares pertencentes a uma unidade motora de contração rápida e fatigável, após estímulo, apresentam pouco glicogênio, elevada atividade ATPásica e resposta positiva para miosina de contração rápida e negativa para miosina lenta.

FONTES ENERGÉTICAS DAS CÉLULAS MUSCULARES

O processo de contração muscular ocorre à custa de energia fornecida pela quebra de ATP. Existe ressíntese rápida deste composto na célula. O ATP é então fracionado pela ação de enzimas (ATPases) presentes na miosina. A quebra das ligações fosfato promove a libera-

ção de energia e a formação de dois compostos: difosfato de adenosina (ADP) e fosfato inorgânico. Esta ocorrência permite à célula liberação energética imediata, porém com pequeno rendimento; 1 mol de ATP fracionado rende 20.000 calorias⁵. Por sua vez, o ADP pode ser utilizado para síntese de ATP pela degradação do composto creatina-fosfato (CP), que libera a energia necessária para que um fosfato inorgânico seja incorporado ao ADP. Com o aumento nas concentrações de ADP, ocorre estímulo da enzima fosfofrutoquinase (PFK), que regula o fornecimento de energia pela quebra do glicogênio muscular (glicogenólise). Estas vias, no entanto, apresentam capacidade limitada para o fornecimento de energia. Assim, quando a necessidade de energia persiste, outras fontes energéticas externas à célula são mobilizadas.

Os ácidos graxos (estocados como triglicerídeos no tecido adiposo e em pequenas quantidades no tecido muscular), a glicose (mobilizada a partir do glicogênio hepático) e os aminoácidos (especialmente a partir das proteínas lábeis) podem ser utilizados para atender às necessidades do tecido muscular. Esses metabólitos representam acúmulo de energia sob forma estável, permitindo ao organismo adaptar-se a situações de jejum e esforço físico prolongado. O rendimento energético líquido da degradação de 1 mol de glicose (glicólise) a dois de piruvato fornece 40.000 calorias. Este processo ocorre no citoplasma, sendo denominado glicólise anaeróbica. O piruvato formado na glicólise serve de substrato para os processos de geração de ATP mitocondriais. Os dois mols de piruvato formados são então degradados completamente a CO_2 e H_2O , gerando por mol de glicose totalmente oxidada aproximadamente 720.000 calorias, o que corresponde a 36 mols de ATP⁵.

A utilização do piruvato, como fonte energética, ocorre na mitocôndria pela fosforilação oxidativa, e o transporte deste elemento se dá pela membrana mitocondrial dependente de ATP citoplasmático. Neste processo, participam como precursores energéticos não apenas glicose (circulante e do glicogênio), mas também os ácidos graxos e os aminoácidos⁶. Para que o processo de fosforilação oxidativa ocorra, três etapas são necessárias: 1) produção de acetil coenzima A (acetil CoA) através da ação do complexo enzimático piruvato desidrogenase (E.C. 1.1.1.27) ou pela β -oxidação dos ácidos graxos; 2) ciclo de Krebs; e 3) sistema transportador de elétrons. O ciclo de Krebs apresenta um rendimento final líquido de apenas 2 mols de ATP, porém fornece bases nitrogenadas reduzidas (NADH e FADH_2) para a cadeia de transporte de elétrons, que podem levar à produção de até 32 mols de ATP⁷.

Regulação do Metabolismo da Célula Muscular

Durante a atividade física, as fontes energéticas utilizadas pelo tecido muscular variam de acordo com a intensidade e a duração do esforço. Nos momentos iniciais do exercício, ocorre consumo das fontes energéticas primárias celulares, ATP e CP. Com o prosseguimento da atividade, passa a responder com maior suprimento energético a degradação do glicogênio (muscular) e a glicose (circulante) mobilizada a partir do glicogênio hepático⁸. Com a manutenção da atividade em intensidade que corresponda à grande utilização da glicose como fonte de energia, há geração de piruvato e de NADH citoplasmático (oriundos da glicólise). Esta situação é caracterizada pela produção de ATP insuficiente à demanda, promovendo elevação nas concentrações de ADP. Assim, o transporte do piruvato através da membrana mitocondrial ficará prejudicado pela baixa concentração de ATP e sua conversão a lactato facilitada pela elevação de NADH^{9,10}. Como consequência, a oxidação do piruvato pela mitocôndria só será possível quando o transporte pela membrana for restabelecido. Isto ocorrerá quando houver redução da intensidade do esforço e o concomitante aumento na concentração de ATP citoplasmático. No interior mitocondrial, o piruvato, pela ação da piruvato desidrogenase, é convertido a acetil CoA, que passa a ser condensado com o oxaloacetato, gerando citrato. Este poderá permear a membrana mitocondrial e, na presença de ATP, inibe a fosfofrutoquinase e, portanto, a glicólise.

Com o prosseguimento da atividade, em intensidade moderada, ocorrerá redução das concentrações plasmáticas de glicose e insulina^{11,12}. Este fato atua como sinalizador entre as células musculares e o restante do organismo. A alteração glicêmica é detectada pelo sistema nervoso central, promovendo elevação na atividade simpático-adrenal. Com isto, há liberação dos hormônios adrenérgicos lipolíticos, que agem sobre o tecido adiposo, promovendo aumento dos ácidos graxos livres (AGL) plasmáticos^{11,13}.

Os AGL, em concentração elevada no plasma, são utilizados em maior proporção pelo músculo esquelético^{14,15,16}. Assim, ocorre aumento no fornecimento de acetil CoA a partir dos AGL, o que inibe a atividade da piruvato desidrogenase, responsável pela conversão de piruvato a acetil CoA¹⁷. Como consequência, a concentração intramitocondrial do piruvato eleva-se e, especula-se, há a possível conversão deste a oxaloacetato, sob ação da enzima piruvato carboxilase. Esta é estimulada pelo aumento nas concentrações de piruvato,

acetil CoA e CO_2 ¹⁸. Desta forma, ter-se-ia garantida a oxidação de acetil CoA oriundo da β -oxidação pelo fornecimento adicional de oxaloacetato de origem glicolítica. Isto faria com que o ciclo de Krebs tivesse sua atividade elevada quando da maior necessidade energética, devido à atividade física.

A β -oxidação ocorre no interior da mitocôndria e fornece acetil CoA que, através do ciclo de Krebs, libera CO_2 . Entre os fatores que controlam a utilização dos ácidos graxos, o transporte destes compostos através da membrana mitocondrial é de extrema importância. O ácido graxo livre (acila), após atravessar a membrana celular, liga-se à coenzima A (CoA), em reação catalisada pela acil CoA sintetase. A CoA torna o ácido graxo impermeável às membranas (citoplasmática e mitocondrial). Assim, a carnitina atua “complexando-se” ao grupo acila, liberando a CoA no citoplasma¹⁹. O complexo acil carnitina é então identificado pelo mecanismo de transporte, presente na membrana mitocondrial (carnitina palmitoil-CoA transferase), que promove a entrada desses na organela²⁰. No interior mitocondrial, a carnitina dissocia-se do grupo acila e retorna ao citoplasma, onde inicia novo processo de transporte de ácido graxo. O grupo acila, no interior mitocondrial, é novamente associado à CoA (pela ação da acil CoA sintetase mitocondrial), não podendo retornar ao citoplasma devido à impermeabilidade gerada pela CoA. Em seguida, o ácido graxo sofre fracionamento sucessivo, liberando acetil CoA²¹. Esses processos integrados, mostrados de forma resumida neste capítulo, serão abordados com maior riqueza nos capítulos seguintes.

BIBLIOGRAFIA

1. Keul J, Doll E, Keppeler D. Energy metabolism of human muscle. In: Medicine and Sport, ed. Jokl E, Lexington K, New York, S. Karger, 1972
2. Saltin B, Henriksson J, Nygaard E. Fibre types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. Ann NY Acad Sci 301:3-29, 1977.
3. Greep RO, Weiss L. Cell and Tissue Biology, ed. Weiss L. Urban & Schwarzenberg, New York. McGraw-Hill, 6 ed., 1990, p. 255-276.
4. Lancha Jr. AH. Papel da geração de oxaloacetato no exercício físico moderado em ratos: consequências da suplementação de aspartato, asparagina e carnitina (Tese de Doutorado). São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, p. 76, 1993.
5. Lehninger AL. Princípios de Bioquímica. São Paulo, Sarvier, 1988.

6. Felig P, Wahren J. Fuel homeostasis in exercise. *N Engl J Med* 293:1078-1084, 1975.
7. Stryer L. *Biochemistry*. New York. W. H. Freeman, 1988.
8. Hultman E. Studies on muscle metabolism of glycogen and active phosphate in man with special reference to exercise and diet. *Scand J Clin Lab Invest* 19 (Suppl. 94): 1-63, 1967.
9. Sahlin K. Muscle fatigue and lactic acid accumulation. *Acta Physiol Scand* 128:82-91, 1986.
10. Wasserman K, Bevear WL, Whipp BJ. Mechanisms and patterns of blood lactate increase during exercise in man. *Med Sci Sports Exerc* 18:344-52, 1986.
11. Coogan AR. Plasma glucose metabolism during exercise in humans. *Sports Med* 11:102-124, 1991.
12. Costill DL, Hargreaves M. Carbohydrate nutrition and fatigue. *Sports Med* 13(2):86-92, 1992.
13. Galbo H, Richter EA, Hilsted J, Holst JJ, Christensen NJ, Henriksson J. Hormonal regulation during prolonged exercise. *Ann NY Acad Sci* 301:73-80, 1977.
14. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hendler R, Wahren J. Substrate turnover during prolonged exercise in man: splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids and amino acids. *J Clin Invest* 53:1080-1090, 1974.
15. Pirnay F, Lacroix M, Mosora F et al. Effect of glucose ingestion on energy substrate utilization during prolonged muscular exercise. *Eur J Appl Physiol* 36:247-54, 1977.
16. Ravussin E, Pahud P, Dorner A et al. Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of ¹³C glucose in glycogen depleted and control subjects. *Pflugers Arch* 383:197-202, 1979.
17. Hagerman FC. Energy metabolism and fuel utilization. *Med Sci Sports Exerc* 24(9 Supplement):S309-S314, 1992.
18. Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the medical sciences*. New York, John Wiley 1988.
19. Bieber LL. Carnitine. *Ann Rev Biochem* 57:261-283, 1987.
20. Harris RC, Foster CVL, Hultman E. Acetylcarnitine formation during intense muscular contraction in humans. *J Appl Physiol* 63:440-442, 1987.
21. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitin metabolism and function in humans. *Ann Rev Nutr* 6:41-66, 1986.

Proteína

Antonio Herbert Lancha Junior

INTRODUÇÃO

Os organismos vivos apresentam milhares de estruturas protéicas, que desempenham as mais variadas funções possíveis como: transportadoras (hemoglobina, albumina), defesa (imunoglobulina, fibrinogênio), controle e regulação (hormônios, enzimas, receptores hormonais), contrátil (músculo — actina e miosina) (Koolman & Röhm, 1996).

A diferença entre essas estruturas é a seqüência de aminoácidos e a sua quantidade total. Assim, os aminoácidos — que apresentam os mesmos elementos que os carboidratos e lipídeos, exceto pela presença do nitrogênio — são organizados a partir do código definido para essa determinada proteína. O código é mantido no interior das células na região do núcleo na forma de DNA (ácido desoxirribonucleico). A partir do momento em que uma determinada proteína teve sua síntese determinada, o ácido ribonucleico (RNA — mensageiros) copia a seqüência proteínica do DNA para essa proteína e a envia ao ribossomo. A partir de estruturas capazes de carrear aminoácidos (RNAt — transportadores) do *pool* de aminoácidos no interior da célula, tem início a síntese, que ocorre no ribossomo.

Os aminoácidos recém-chegados ao ribossomo são ligados uns aos outros por ligações peptídicas. Essas ligações utilizam as estruturas dos aminoácidos, conjugando a parte amínica de um com a parte

carboxílica do outro. É a partir dessas ligações que se torna possível termos inúmeras proteínas com os 20 aminoácidos que dispomos em nosso organismo.

O organismo humano possui entre 10.000 e 50.000 diferentes tipos de proteína, porém apenas 1.000 possuem funções definidas. Isso demonstra a grande versatilidade apresentada pelas proteínas.

É possível subdividir os 20 aminoácidos em essenciais e não-essenciais. São chamados essenciais aqueles que apresentam restrições para que o organismo humano possa sintetizá-los (Tabela 2.1):

Tabela 2.1			
Aminoácidos essenciais		Aminoácidos não-essenciais	
Leucina		Glicina	Glutamina
Isoleucina		Alanina	Aspartato
Valina		Cisteína (Cistina) ²	
Lisina		Tirosina ²	
Metionina		Prolina	
Triptofano		Glutamato	
Fenilalanina		Arginina ¹	
Treonina		Serina	
Histidina		Asparagina	

¹Durante o crescimento, sua síntese é inferior à necessidade do organismo, sendo considerado essencial nesse período.

²Aminoácidos considerados semi-essenciais (Gordon & Insel, 1996).

A questão relativa à essencialidade dos aminoácidos é ainda nebulosa. Durante vários anos a histidina foi classificada como parcialmente essencial; entretanto, recentemente, esse aminoácido foi adicionado à lista de aminoácidos essenciais também para os adultos (Pellet, 1990).

Alguns aminoácidos são apontados como condicionalmente essenciais. Esses aminoácidos seriam essenciais por determinado período de tempo, e retornariam à condição de não-essenciais, tão logo o fator determinante fosse suprimido. Um exemplo dessa situação é a glutamina, considerada essencial em condições críticas (Lacey & Wilmore, 1990).

Independentemente desse fato, é equivocado pensar que os aminoácidos essenciais apresentam maior importância que os

aminoácidos não-essenciais. Ambos têm grande importância para o organismo, e a ingestão insuficiente de aminoácidos não-essenciais pode determinar processos de degradação das proteínas existentes (catabolismo) para ter disponível os aminoácidos e/ou o nitrogênio para a síntese de proteínas necessárias.

DEFINIÇÃO

Proteínas são compostos formados por aminoácidos que possuem na sua estrutura C, H, O, N (carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio, respectivamente) e apresentam a seguinte estrutura (Fig. 2.1):

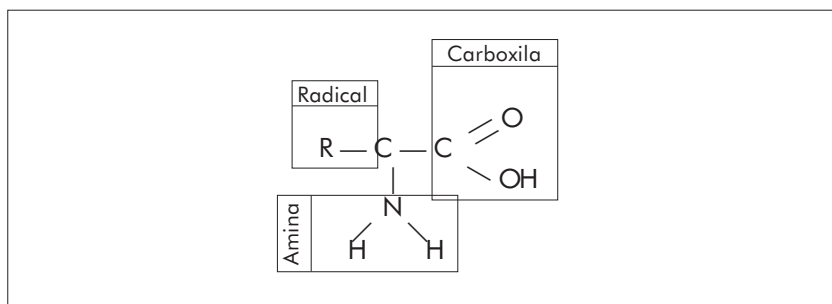


Fig. 2.1 — Fórmula estrutural geral dos aminoácidos.

Na estrutura, encontra-se o grupamento R radical, responsável pela variabilidade estrutural entre os aminoácidos, podendo ser formado por carbonos e hidrogênio, ou ainda conter outro grupamento amínico ou outra carboxila.

As ligações entre os aminoácidos acontecem entre os grupamentos amínico e carboxílico, sendo essas ligações definidas como ligações peptídicas.

CLASSIFICAÇÃO

ESTRUTURAL

As ligações entre os aminoácidos determinam as diferenças entre as proteínas. Assim, as ligações peptídicas lineares determinam as estruturas *primárias* de proteínas.

Como podemos ver na Fig. 2.2, os aminoácidos, representados por cada elipse e ligados um ao outro pelas ligações peptídicas, formam uma sequência de aminoácidos lineares (Koolman & Röhn, 1996).

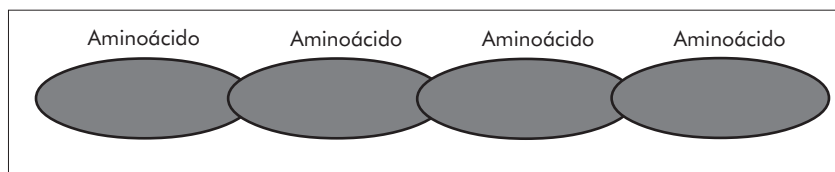


Fig. 2.2 — Estrutura proteica primária.

Quando esses aminoácidos representam uma estrutura do tipo hélice temos as estruturas *secundárias*, como podemos ver na Fig. 2.3:

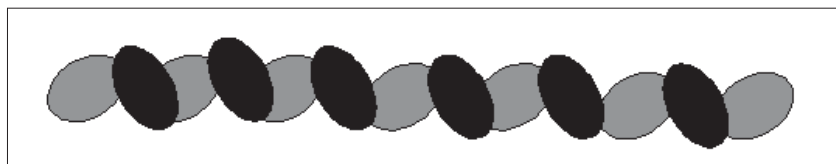


Fig. 2.3 — Estrutura proteica secundária.

Essa disposição espacial dos aminoácidos possibilita a ocorrência de proteínas globulares, na qual os aminoácidos estão dispostos em forma de hélice, como se pode observar acima, em inclinações que variam de 6% a 57%.

A disposição dos aminoácidos e a inclinação determinada pelas ligações peptídicas determinam o formato e a característica da proteína (Koolman & Röhn, 1996).

Quando as estruturas secundárias estão dobradas, formando uma proteína tridimensional, essa recebe o nome de *terciária*, que observamos na Fig. 2.4:

Nas estruturas terciárias, existem diversas cadeias com as mais variadas curvaturas. A análise da estrutura da insulina por cristalografia de raios X demonstrou a presença de uma estrutura terciária nessa proteína (Hodgkin e cols., 1971).

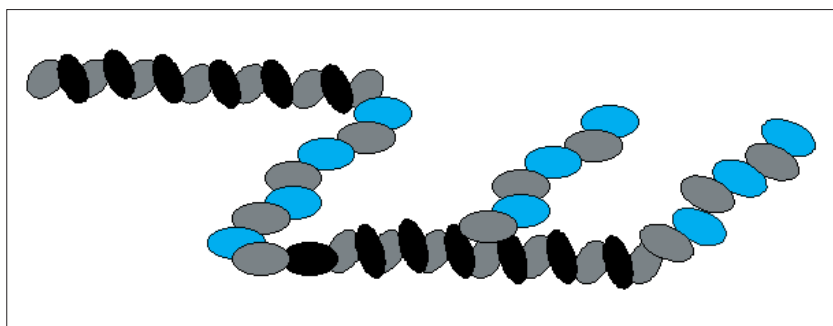


Fig. 2.4 — Estrutura proteica terciária.

Entretanto, outras estruturas “semelhantes” à insulina foram ainda descritas, possuindo uma configuração quaternária de proteína, como veremos na Fig. 2.5:

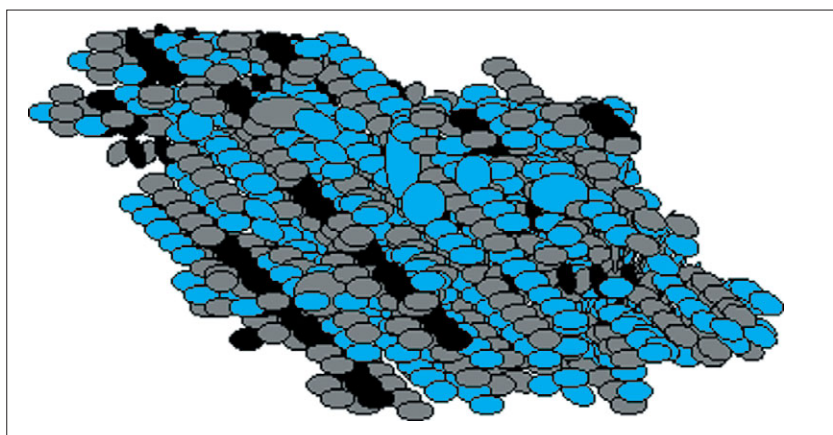


Fig. 2.5 — Estrutura proteica quaternária

As estruturas quaternárias apresentam-se enoveladas, com as cadeias de aminoácidos dobrando-se umas sobre as outras.

Assim, tem-se que a maior parte das proteínas estruturais apresenta características de proteínas primárias e secundárias. Esse tipo de disposição dos aminoácidos em sequência ou hélice permite maior resistência,

sendo parcial ou totalmente insolúvel em água. Já as estruturas terciárias e quaternárias são solúveis em água e, devido à sua maior complexidade, mostram-se menos resistentes (Koolman & Röhm, 1996).

VALOR BIOLÓGICO

As proteínas podem ser também classificadas pela presença dos aminoácidos essenciais na sua estrutura e pela quantidade desses. A ausência de aminoácidos essenciais é chamada de fator limitante, ou seja, o valor da proteína em questão fica limitado à concentração do aminoácido em menor concentração. Podemos visualizar essa característica com o seguinte exemplo:

Na Fig. 2.6 há uma vasilha feita de várias tiras de madeira. Suponhamos que cada ripa de madeira represente um aminoácido essencial, como representado ao lado. O aminoácido triptofano se encontra em menor tamanho que o restante. Assim, seu tamanho limita a capacidade de reter líquido pela vasilha. Esse tipo de limitação, em se tratando de proteína, é chamado de *fator limitante primário*. Caso haja outro aminoácido em menor concentração que o ideal — porém superior ao fator limitante primário (no caso o triptofano) —, esse será o *fator limitante secundário* (Harper & Yoshimura, 1993).

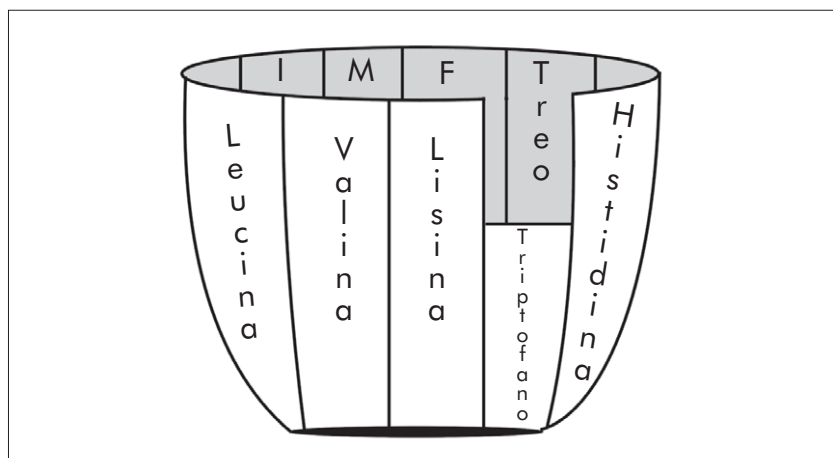


Fig. 2.6 — Fator limitante.

A partir da classificação acima, das proteínas com os aminoácidos essenciais em proporções adequadas, pode-se também classificá-las em proteínas de alto ou baixo valor biológico.

São definidas como proteínas de alto valor biológico aquelas que apresentam combinação de aminoácidos essenciais mais próximos dos aminoácidos presentes nos tecidos humanos. A avaliação dessas proteínas é feita pela capacidade de as mesmas manterem o conteúdo de nitrogênio corporal. Assim, avaliar a excreção de proteína pelas fezes e urina e compará-la com o total de proteína consumida permite estipular a eficiência dessa proteína na manutenção das estruturas corporais. Como na equação seguinte:

$$\text{Valor biológico} = \frac{\text{Nitrogênio retido}}{\text{Nitrogênio absorvido}} = \frac{\text{Nitrogênio dieta} - (\text{Nitrogênio urinário} + \text{fecal})}{\text{Nitrogênio dieta} - \text{Nitrogênio fecal}}$$

Na equação acima, temos a avaliação da proteína pelo conteúdo de nitrogênio. Como a proteína tem, em média, 16% de sua composição de nitrogênio, ao avaliarmos o total de nitrogênio excretado pode-se convertê-lo em proteína multiplicando pelo fator 6,25. Essa técnica depende, porém, da disponibilidade de uma unidade metabólica para sua aplicação, pois o indivíduo deve ser avaliado por um período mínimo de sete dias.

DIGESTÃO

A digestão das proteínas ocorre a partir das enzimas digestivas secretadas pelo estômago e pâncreas controladas pelo nervo vago. Essa secreção é estimulada pelo aparecimento, no duodeno, de aminoácidos e polipeptídeos que promovem o aumento das concentrações de CCK-PZM (colecistocinina pancreozimina) plasmáticas. Estas, por sua vez, promovem maior secreção de enzimas pancreáticas denominadas zimogênios. O pâncreas e o estômago secretam essas enzimas (zimogeneos) na forma de enzimas inativas que serão ativadas por uma sequência de eventos em cascata. Inicialmente, a atividade da enzima pepsinogênio (secretada no estômago) é determinada pela sua conversão à pepsina por ação do ácido clorídrico. Essa mudança conformacional na estrutura da enzima faz com que seja iniciado o processo digestivo das proteínas e, simultaneamente, ativada as enzimas pancreáticas. Na sequência de eventos em cascata, a pepsina converte o tripsinogênio secretado pelo pâncreas no duodeno

em tripsina, que por sua vez age sobre as ligações da lisina e da arginina com outros aminoácidos. Essa hidrólise, determinada pela tripsina, ativa a quimiotripsina e a elastase, ambas secretadas pelo pâncreas na forma de zimogênio (enzimas inativas). Além da ação sobre os zimogênios ocorrerá também a hidrólise realizada pela tripsina sobre as mesmas ligações nas proteínas da dieta. A quimiotripsina agirá sobre as ligações aromáticas e a elastase, menos específica, sobre o restante das ligações (Brody, 1994).

Depois da ação digestiva, as proteínas estarão presentes no intestino na forma de aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos. A absorção ocorrerá segundo indica a Fig. 2.7.

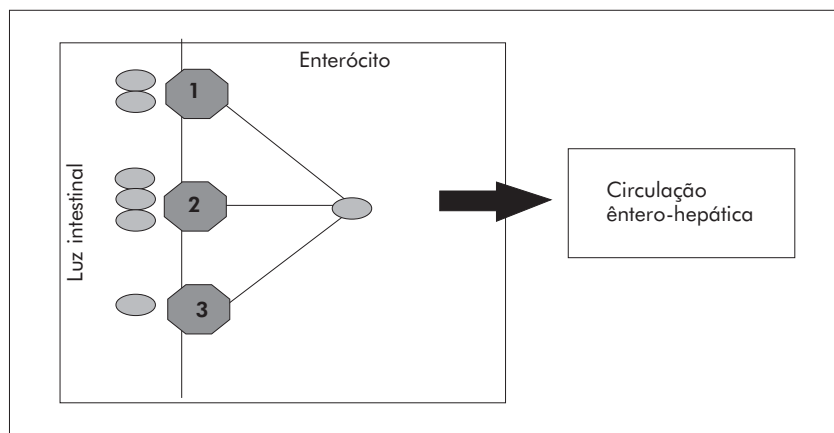


Fig. 2.7 — Proteína — absorção.

De acordo com o esquema ao lado, os dipeptídeos (1) são absorvidos primariamente, seguidos dos tripeptídeos (2) e, por último, dos aminoácidos (3).

A absorção de dipeptídeos e tripeptídeos, assim como de peptídeos com seqüência maior de aminoácidos, será finalmente processada no enterócito. Com isso, irão alcançar a circulação êntero-hepática os aminoácidos constituintes dessa hidrólise, bem como os previamente digeridos.

Kilberg e cols. (1980) descreveram os mecanismos de captação dos aminoácidos di e tripeptídeos, ocorrendo por quatro diferentes sistemas sódio-dependentes, descritos como:

- 1-aminoácidos ácidos (glutamato e aspartato);
- 2-aminoácidos básicos (lisina e histidina);
- 3-aminoácidos neutros (alanina, glicina e serina);
- 4-glicina, prolina e hidroxiprolina.

METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS NA ATIVIDADE MOTORA

METABOLISMO

A utilização dos aminoácidos como fonte de energia durante a atividade motora foi durante muito tempo negligenciada. Estudos de Viru⁶⁸ apontam que os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) (leucina, isoleucina e valina) são liberados pelo fígado durante a atividade motora. O *pool* de aminoácidos circulantes é resultado da liberação hepática (efeito da redução do aporte sanguíneo), do catabolismo de proteínas do restante do organismo pela elevação dos glicocorticóides (catabólicos) e da redução da insulina (anabólico). Este fato é tanto mais pronunciado quanto mais prolongado for o esforço.

A liberação de aminoácidos pelo fígado é diretamente proporcional à intensidade do esforço¹. A ação dos glicocorticóides é evidente; porém, processos intracelulares determinam mudanças metabólicas como consequência da redução do aporte sanguíneo ao fígado. Atividades mais intensas promovem diminuição do aporte energético à célula hepática, estimulando a glicólise e a liberação de glicose à circulação sanguínea². A redução do fornecimento energético para as células do fígado faz com que estas passem a degradar suas fontes de energia intensamente (ATP/ADP/AMP/IMP + adenosina inosina/hipoxantina/xantina/ácido úrico). Ao final do processo, tem-se a quebra da adenosina monofosfato (AMP), gerando inosina monofosfato (IMP) e adenosina³⁻⁵. A adenosina formada, livre da ligação com o fosfato, é permeável à membrana, podendo chegar à circulação sanguínea facilmente⁶. A adenosina é apontada como responsável pela captação elevada de glicose pelo músculo cardíaco⁷ e aumento da glicólise e proteólise hepáticas⁸.

Os aminoácidos liberados para a circulação sangüínea podem atingir vários tecidos. Com a atividade motora, ocorre aumento do fluxo sangüíneo à musculatura exercitada. No músculo, os aminoácidos, principalmente os ACR, são consumidos, gerando intermediários do ciclo de Krebs e fornecendo seu grupamento amínico ao piruvato, convertendo-o a alanina. Esta, por sua vez, segue pelo sistema circulatório até o fígado, onde será desaminado e novamente convertido a piruvato. O piruvato atravessa a membrana mitocondrial, onde é convertido a oxaloacetato (pela ação da piruvato carboxilase). O aumento nas concentrações de oxaloacetato irá estimular a enzima PEPCK (fosfoenol piruvato carboxiquinase), catalisando a reação de síntese do foseenolpiruvato. Esse ponto da via glicolítica é reversível e pode promover a síntese de glicose hepática, completando o ciclo alanina-glicose (Fig. 2.8)

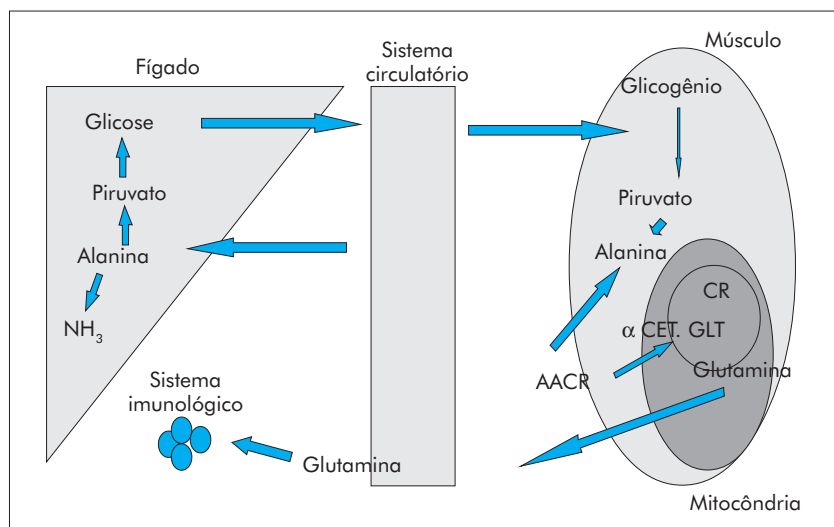


Fig 2.8 — Ciclo alanina-glicose; CK = Ciclo de Krebs; α CET. GLT = α CetoGlutinato; AACR = Aminoácidos de cadeia ramificada^{1,9,10}.

O mecanismo de síntese de alanina ocorre quando o esforço é intenso¹¹. Quando a atividade ocorre de forma moderada, os ACR seguem para a mitocôndria, fornecendo intermediários ao ciclo de Krebs e ce-

dendo seus grupamentos amínicos à síntese de glutamina^{11,12}. Nessa situação, a leucina é degradada a acetilCoA e seu nitrogênio segue até o glutamato, oriundo da condensação de α -cetoglutarato com a amônia (NH₃) da valina. A fração de carbonos da valina forma succinato². Assim, percebe-se que a utilização dos aminoácidos durante a atividade motora ocorre paralelamente à redução das concentrações de glicogênio muscular. O consumo de aminoácidos pelo músculo pode ocorrer na tentativa de manter a funcionalidade do ciclo de Krebs. A redução do conteúdo de glicogênio poderia determinar diminuição da capacidade geradora de oxaloacetato e, conseqüentemente, redução do fluxo de substratos pelo ciclo de Krebs.

INTEGRAÇÃO METABÓLICA E AMINOÁCIDOS (E.C. 6.4.1.1)

Como descrito anteriormente, a glicólise é mais importante no início da atividade física, fornecendo energia e gerando piruvato. Este, por sua vez, pode ser convertido a lactato pela ação da enzima lactato desidrogenase (E.C. 1.1.1.27) ou à alanina pela atividade da enzima alanina aminotransferase (E.C. 2.6.1.2) no citoplasma. Penetrando na mitocôndria, o piruvato pode sofrer ação do complexo enzimático piruvato desidrogenase ou da enzima piruvato carboxilase (E.C. 6.4.1.1). Esta última enzima “carboxila” o piruvato a oxaloacetato, em reação dependente de ATP, fornecendo substrato para a neoglicogênese hepática e renal^{2,13,14}. A síntese ocorre em duas etapas; a primeira caracteriza-se pela carboxilação da biotina e recebe um grupamento alfa-amínico, oriundo da lisina, formando o complexo enzima-biotina-CO₂. Este complexo transfere ao piruvato o CO₂, convertendo-o em oxaloacetato (Tabela 2.2).

Tabela 2.2
1) Enzima-Biotina + ATP + HCO ₃ «-» Enzima-Biotina-CO ₂ + ADP + Pi
2) Enzima-Biotina-CO ₂ + Piruvato «-» Enzima-Biotina + Oxaloacetato

A atividade desta enzima em baixas concentrações de piruvato é praticamente dependente da presença de acetilCoA. Potencialmente, esta enzima pode ser regulada pela relação ATP/ADP, visto que o ADP-Mg é um inibidor competitivo em relação ao ATP-Mg¹⁵. Recentemen-

te, tem sido sugerido que este efeito é potencializado quando da redução nas concentrações de glutamato, pois este age como potente inibidor da enzima¹⁶. A atividade da piruvato carboxilase no músculo esquelético foi primeiramente descrita por Crabtree *et al.*¹⁷, porém a significância desta para o metabolismo muscular ainda não está esclarecida. Contudo, Newsholme & Leech² propõem que a enzima piruvato carboxilase possa ter atividade elevada como consequência da atividade motora.

Papel da Piruvato Carboxilase na Célula Muscular

Conforme já mencionado, o piruvato é gerado a partir de glicogênio/glicose. Após ser transportado para o interior mitocondrial, o piruvato pode ser convertido a oxaloacetato pela ação da piruvato carboxilase. Durante o exercício prolongado, a β -oxidação dos ácidos graxos é a principal fonte de acetilCoA. Sabidamente, acetilCoA e ATP estimulam a atividade da piruvato carboxilase (E.C. 6.4.1.1), aumentando a geração de oxaloacetato a partir de piruvato. Este fenômeno poderia desempenhar um papel importante no fornecimento de oxaloacetato para o ciclo de Krebs durante o exercício, garantindo o consumo de acetilCoA oriundo dos A.G.L. Conseqüentemente, o funcionamento deste ciclo seria garantido, fornecendo a energia necessária para que a atividade física fosse mantida nessa condição.

Recentemente, Lancha Jr. e cols.¹⁸ demonstraram que durante a atividade motora aguda, ou seja, uma única sessão de atividade física, a enzima piruvato carboxilase aumenta sua atividade em aproximadamente 10 vezes. Isto indica que, em animais sedentários, a geração de oxaloacetato parece estar intimamente ligada ao metabolismo de carboidratos. Assim, o músculo passa a estimular a glicólise, gerando piruvato para gerar oxaloacetato e, como consequência, acaba incrementando a produção de lactato, o que resulta em fadiga precoce. Os resultados dos animais treinados demonstraram que a atividade da piruvato carboxilase sofre elevação após a atividade física, porém nada comparada ao que ocorre com os animais sedentários. Assim, com o treinamento, a capacidade de manutenção da atividade do ciclo de Krebs passa a ser dependente de outras fontes de carbono que não os carboidratos. Estes dados ressaltam a possível interação entre

o metabolismo de aminoácidos e do glicogênio na manutenção do esforço físico prolongado.

Com o treinamento, as estruturas musculares passariam a consumir maior proporção de aminoácidos, o que garantiria a reserva de glicogênio e, conseqüentemente, aumentaria a resistência ao esforço, verificado por Bergstrom e cols.¹⁹

Lancha Jr. e cols.¹⁸ demonstraram que a suplementação de aspartato e asparagina, precursores de oxaloacetato no músculo esquelético², aumentam a resistência ao esforço em aproximadamente 40%, assim como as reservas de glicogênio. Estes dados salientam a grande influência exercida pelos aminoácidos sobre o metabolismo de carboidratos e a resistência ao esforço moderado.

RELAÇÃO PROTEÍNA E METABOLISMO DA CÉLULA MUSCULAR

A relação entre ingestão proteínica e resistência ao esforço data de antes de Cristo, quando os lutadores ingeriam grandes quantidades de carne para aumentar sua força. Pode-se associar esta idéia ao simples fato de os atletas fazerem relação direta entre a ingestão de proteínas e a sua estrutura muscular, também proteínica. No entanto, a análise mais detalhada deste fato indica que, quando da ingestão elevada de proteínas, ocorre diminuição do fornecimento energético pelos nutrientes. Coyer e cols.²⁰ e Millward²¹ apontam o custo metabólico para a deposição proteínica sendo de 1,33kj/g (6,29kcal/g) em condições de ingestão proteínico-calórica equilibrada ou 2,3kj/g (10,88kcal/g) quando da ingestão hiperproteínica (HP), 4,52kj/g (21,38kcal/g) na ingestão marginal de proteína (MP). Isto significa que a elevação na ingestão proteínica acima das necessidades diárias implica sobrecarga orgânica que resulta em déficit energético, exigindo elevação do consumo calórico pelo metabolismo. Além dos fatores energéticos descritos acima, o aporte proteínico elevado promove, no organismo, alteração da funcionalidade renal²², visto que os processos de “desaminação” aumentam as concentrações de uréia²³, o que implica em maior diálise renal²⁴.

Diversas posições a respeito da ingestão de proteínas em relação à atividade motora tornam a questão bastante polêmica. Partindo do princípio de que as proteínas contribuem com menos de 10% do total energético da atividade motora^{25,26}, a ingestão elevada é considerada

desnecessária para este fim²⁷. Por sua vez, o ganho de força e massa muscular, advindo do trabalho intenso e sua relação com a ingestão proteínica, tornam o antigo pressuposto da origem da força de Milo renovado.

Em estudo com levantadores de peso, Celejowa e Homa²⁸ demonstraram que ocorria balanço nitrogenado negativo em cinco dos 10 atletas avaliados por eles, os quais consumiam cerca de 2g de proteína/kg de peso por dia (250% do *Recommended Dietary Allowance* — RDA). Porém, em pelo menos um dos cinco atletas que apresentaram balanço nitrogenado negativo, a causa pode ter sido ingestão energética baixa. Torum e col.²⁹ administraram por seis semanas para cinco atletas de força 100% do RDA. Nesse mesmo estudo, outros dois atletas continuaram treinando por mais seis semanas com ingestão dobrada de proteína (200% do RDA). O resultado foi o aumento da massa muscular destes últimos. Dados recentes demonstram que a ingestão de 0,9g de proteína/kg de peso por dia (112% do RDA), com ingestão energética adequada em praticantes de levantamento de peso, promove balanço nitrogenado positivo³⁰.

Em diversos esportes o peso corporal determina a classificação do indivíduo em categorias. Como os atletas apresentam-se dentro do grupo populacional como os que constantemente trabalham no limite de seus esforços, é possível que ocorra grande ingestão proteínica pelos fatores já descritos e, concomitantemente, baixa ingestão calórica. Como sabemos, este tipo de atitude resulta em alteração do balanço nitrogenado, sugerindo, erroneamente, maior necessidade proteínica²³. De fato, a ingestão proteínica e o desenvolvimento de massa muscular é assunto ainda obscuro para pesquisadores e atletas. As informações a respeito do ganho de massa muscular, quando da ingestão elevada de proteínas em diversas proporções, aumentam as dúvidas a respeito. Estudos como os de Frontera e col.³¹, trabalhando com tomografia computadorizada, demonstraram aumento de massa muscular da coxa, quando se suplementava a alimentação de levantadores de peso com 0,33g de proteína/kg de peso por dia. Entretanto, não foi encontrado aumento de força em relação aos indivíduos apenas treinados.

RELAÇÃO ENTRE AMINOÁCIDOS E METABOLISMO DA CÉLULA MUSCULAR

Atualmente, a utilização de aminoácidos vem se difundindo largamente entre os praticantes de atividades motoras. Hood & Terjung¹

salientam em sua revisão o papel dos aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina e valina), glutamina, alanina e aspartato no metabolismo durante o exercício. Sabidamente, a oxidação da leucina ocorre de forma acentuada nos indivíduos treinados³². A contribuição da oxidação dos aminoácidos ramificados para o fornecimento de energia pode variar de 1% a 20% do total³³. Entretanto, em diabéticos, ocorre aumento de três vezes nas concentrações plasmáticas de leucina³⁴. Durante o exercício, há elevação semelhante nas concentrações plasmáticas de leucina, o que faz prever que a contribuição deste aminoácido no fornecimento de energia possa estar, proporcionalmente, aumentado³⁵. Entretanto, estudos *in situ* demonstram que não ocorre alteração na capacidade de oxidação da leucina em músculos de animais treinados, comparados aos sedentários, sugerindo que outros tecidos, como o fígado, possam estar envolvidos na utilização da leucina no fornecimento de energia³⁵.

A leucina, assim como a isoleucina e valina, atuam no ciclo da alanina glicose². Esta via de produção de glicose tem sua origem no tecido muscular que, durante a atividade física, quebra a glicose gerando piruvato. Os aminoácidos ramificados, presentes no tecido muscular, são “desaminados” pela alanina aminotransferase, transferindo seu radical amínico para o piruvato e formando a alanina². A atividade da alanina aminotransferase encontra-se elevada (cerca de três vezes) no tecido muscular de ratos treinados, comparada ao dos sedentários¹⁰. A alanina gerada no tecido muscular vai ao tecido hepático, onde é convertida a piruvato e uréia. A uréia é então filtrada pelos rins e excretada na urina. O piruvato, por sua vez, é convertido a oxaloacetato (pela piruvato carboxilase), sendo, posteriormente, convertido a fosfoenolpiruvato (pela fosfoenolpiruvato carboxiquinase), formando glicose². Assim, é possível manter as concentrações glicêmicas durante o exercício prolongado pelo metabolismo dos aminoácidos¹.

Outro aminoácido que tem como principal origem o tecido muscular é a glutamina³⁶. A partir de sua síntese, na qual o glutamato incorpora a amônia vinda da leucina², a glutamina segue para os tecidos, onde é reconvertida a glutamato, seguindo pelo ciclo de Krebs, como fonte de carbonos a este³⁷. A síntese de alanina e glutamina é apontada por Babij e col.³⁸ como forma de remoção de grupos amínicos do tecido muscular.

O aspartato — que no tecido muscular sofre a ação da aspartato aminotransferase — atua como precursor de oxaloacetato no ciclo de

Krebs². A utilização de aspartato, asparagina (precursores de oxaloacetato no ciclo de Krebs) e carnitina demonstraram aumentar o tempo de resistência ao esforço moderado em ratos, poupando o glicogênio muscular e aumentando as concentrações plasmáticas de A.G.L.³⁹. Assim, vê-se que os aminoácidos estão intimamente relacionados com a atividade motora, porém, as conseqüências da utilização crônica destes são ainda desconhecidas. Lancha Jr.³⁹ cita o envolvimento dos aminoácidos no ciclo das purinas-nucleotídeos, aumentando a produção de RNA, o que teria conseqüências imprevisíveis. Além disso, recentemente, Lancha Jr. e col.⁴⁰ demonstraram que a suplementação de aspartato, asparagina e carnitina promove alterações nas estruturas das células musculares, como internalização dos núcleos, destruição das linhas Z e dilatação das mitocôndrias, mesmo com a ausência do treinamento. Parte desses resultados podemos verificar na Fig.2.9.

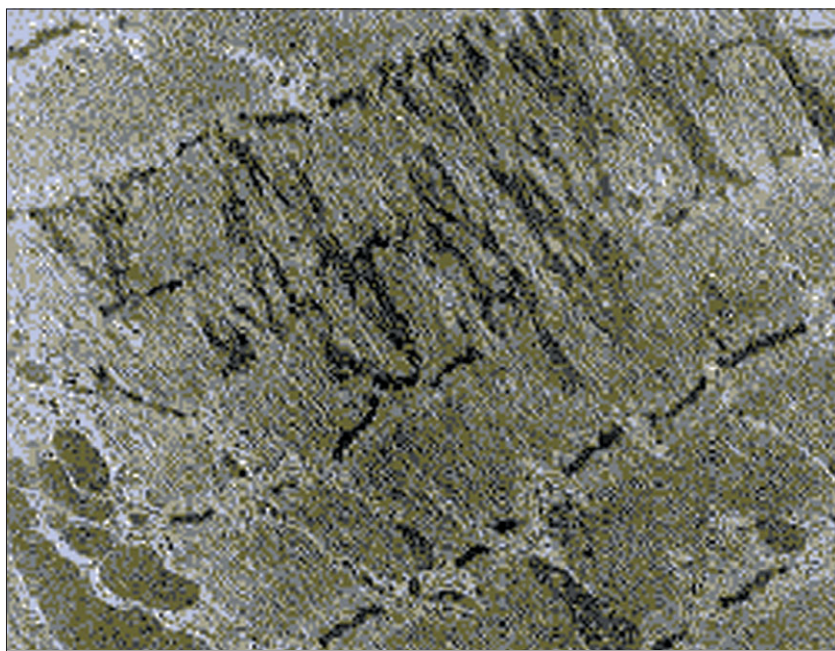


Fig. 2.9 — Demonstra o efeito da suplementação de aspartato, asparagina (45mg/kg/dia) e carnitina (90mg/kg/dia) por cinco dias sobre a ultra-estrutura da célula do músculo sóleo. Podemos notar nitidamente a alteração das linhas Z e dilatação das mitocôndrias⁴⁰.

Uma das respostas provocadas pela suplementação de aminoácidos, publicadas recentemente, está no envolvimento dos aminoácidos aspartato e asparagina com o aumento do glicogênio muscular⁴¹ e o aumento da resistência periférica à insulina⁴².

O possível envolvimento dos aminoácidos com mecanismos de inibição da ação da insulina pode ser consequência de mecanismos modulados no interior da célula muscular como glicosilação dos receptores de insulina ou *down regulation* dos mesmos. Estas hipóteses, sendo verdadeiras, fariam com que mecanismos de translocação de transportadores de glicose (Glut-4), independentemente da insulina, como a contração muscular e a hipoxia, não sejam modificados quando da suplementação. Como estratégia de investigação do trânsito das vesículas contendo proteínas transportadoras de glicose Glut-4, para a membrana celular, a hipoxia apresenta-se mais eficiente, pois elimina interferências decorrentes da contração muscular como o aumento da expressão gênica dos transportadores de glicose Glut-4 demonstrado por Ren e col.⁴³.

AMINOÁCIDOS E CAPTAÇÃO DE GLICOSE NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Os mecanismos de transporte de glicose são clássicos e modulados por sequência de eventos intracelulares iniciados a partir da ação da insulina. Esses eventos compreendem a ação do hormônio sobre o receptor de membrana, eventos intracelulares de translocação de Glut-4 para a membrana celular e, finalmente, a captação de glicose.

Em 1989, foi verificado pelo grupo liderado pelo Dr. Holloszy, que uma única sessão de atividade física promove aumento na capacidade de transporte de glicose no músculo⁴⁴. Imediatamente após o exercício, a capacidade de transportar glicose pelo músculo esquelético está elevada, mas retorna às condições normais após aproximadamente três horas. Este fato se dá pelo estímulo gerado pela contração muscular de translocação dos transportadores de glicose (Glut-4) do interior celular para a membrana, sem a ação da insulina (Fig. 2.10). Esse posicionamento dos transportadores na membrana celular começa a ser revertido ao final das contrações ou por ocasião da diminuição da intensidade das mesmas.

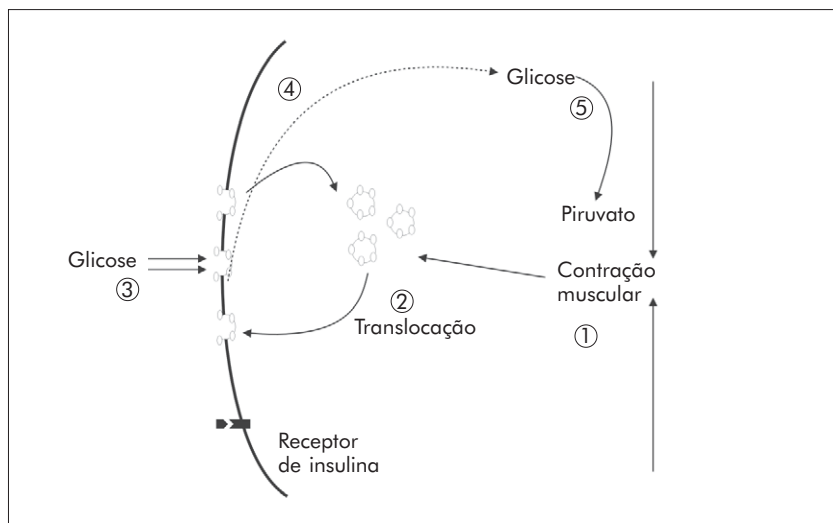


Fig. 2.10 — Translocação dos transportadores de glicose independente da ação da insulina: 1) contração muscular; 2) translocação das vesículas contendo as proteínas Glut4; 3) captação de glicose do meio extracelular; 4) glicose no interior celular⁴⁵.

Entretanto, o dado mais interessante está na sensibilidade à ação da insulina, que permanece elevada até um dia após o exercício. Este fato talvez explique o mecanismo de supercompensação de glicogênio ocorrido após o treinamento físico⁴⁴.

O treinamento físico eleva a concentração total de Glut-4 no músculo, aumentando a capacidade de transporte de glicose⁴⁶. O mesmo efeito é observado com uma única sessão de exercício agudo, que promove, além disso, aumento RNAm do Glut-4 no músculo esquelético⁴³. Assim, o exercício físico, tanto agudo como crônico, promove respostas adaptativas que elevam a capacidade de transporte de glicose no músculo esquelético.

Os efeitos de diferentes intensidades de exercícios foram verificados por Hughes e col.⁴⁷. Eles demonstraram que exercícios entre 50% e 75% de intensidade máxima são efetivos no aumento do transportador de glicose (Glut-4) no músculo vasto lateral, indistintamente em homens e mulheres, sem alteração na fração de gordura corporal. Logo, a sensibilidade à insulina foi melhorada em ambas as condições.

Aminoácidos e Transporte de Glicose

Grande parte dos estudos desenvolvidos na relação entre transporte de glicose e aminoácidos foi realizada pelo grupo liderado pelo Dr. Marshall. Estes estudos, datados do início de 1990, apontam para diminuição no sistema de transporte de glicose modulado pela presença de aminoácidos (Fig. 2.11)⁴⁸.

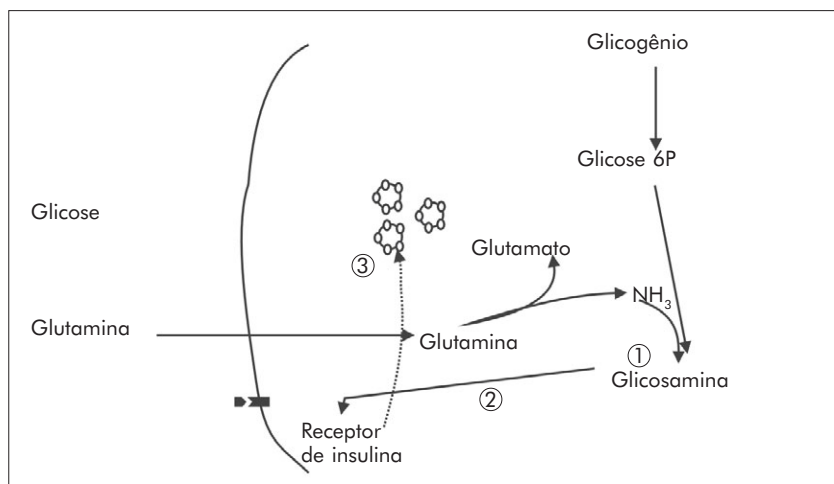


Fig. 2.11 — Glicosilação do receptor de insulina: 1) síntese de glicosamina a partir da amônia e glicose 6 fosfato; 2) glicosilação dos receptores de insulina; 3) Eventos pós-receptores de insulina não efetivos na translocação dos GLUT4; 4) redução do transporte de glicose para o interior da célula. (Modificado de Traxinger & Marshall, 1991; Lancha Jr.⁴⁵)

O modelo desenvolvido pela equipe do Dr. Marshall consistia na incubação de adipócitos com solução contendo 15 aminoácidos (Dubelcco's modified Eagle's). Foram encontrados 60% de redução no transporte de glicose na concentração máxima de insulina⁴⁸.

Neste estudo, que aponta redução da sensibilidade nas células adiposas, foi verificado que o aminoácido mais potente para este efeito foi a glutamina, que tem sua síntese no músculo esquelético a partir de intermediários do ciclo de Krebs e aminoácidos².

Os mecanismos levantados pelo grupo do Dr. Marshall seriam posteriormente apontados como a possível geração de glicosamina que

“glicosaria” o receptor de insulina, diminuindo sua sensibilidade^{48,49}. Este fenômeno modularia então a cascata de eventos pós-receptor de insulina, impedindo a translocação dos Glut-4, promovendo a resistência periférica à insulina (Fig. 2.10).

Os estudos do Dr. Marshall foram obtidos em células adiposas que não apresentam a mesma capacidade de modulação do transporte de glicose como a muscular. Já os resultados obtidos pela equipe da Dra. Katherine Robinson foram desenvolvidos em músculos de ratos em condições de repouso⁴⁹. Esta situação pode, então, modificar as respostas obtidas de resistência à insulina. Sabendo-se que os músculos representam até 40% do peso corporal, e o tecido adiposo por volta de 25%, a reversibilidade desta capacidade de transporte de glicose no músculo é, indubitavelmente, mais relevante para o organismo que a resistência gerada pelas células adiposas, quando avaliamos as respostas à contração muscular, moderada e intensa, aguda e crônica.

O efeito da atividade física para a modulação da capacidade de transporte de glicose pode ser entendido como estratégia bastante potente, pois os eventos moduladores deste transporte, quando da glicosilação dos receptores de insulina, podem ocorrer neste sítio de ligação hormonal. Assim, a contração muscular que promove a translocação dos transportadores de glicose (Glut-4) age com um mecanismo tipo *by-pass* nos receptores de insulina, agindo diretamente sobre os Glut-4.

Estratégias alternativas podem ser utilizadas para a geração de oxaloacetato nessas condições, como a suplementação nutricional de seus precursores. Lancha Jr. e col.⁴¹ avaliaram o efeito da suplementação de aspartato e asparagina sobre a capacidade de resistência ao esforço em ratos treinados em natação por cinco semanas. Aspartato e asparagina são precursores de oxaloacetato no tecido muscular, segundo Newsholme e Leech². Assim, o fornecimento adicional destes aminoácidos poderia determinar a manutenção do conteúdo de oxaloacetato e maior eficiência na utilização dos A.G.L. como fonte de acetilCoA. Os dados obtidos indicam elevação na resistência ao esforço físico moderado e prolongado^{39,41}. Este fato mostra que a geração de oxaloacetato desempenha papel fundamental na resistência a este tipo de esforço e, da mesma forma, demonstra que a disponibilidade de outras fontes de oxaloacetato, como aspartato e asparagina, fazem com que o músculo diminua o consumo de glicogênio ou modifique a captação de glicose do meio.

BIBLIOGRAFIA

1. Hood DA, Terjung RL. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. *Sports Med* 9(1):23-35,1990.
2. Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the medical sciences*. New York, John Wiley 1988.
3. Rowan AN, Newsholme EA. Changes of contents of adenine nucleotides and intermediates of glycolysis and citric acid cycle in flight muscle of the locust upon flight and their relationship to the control of the cycle. *Biochem J* 178:209-16, 1979.
4. Simpson RE, Phillis JW. Adenosine and adaptation to exercise. *Sports Med* 15:219-224, 1993.
5. Hellsten-Westing Y, Norman B, Balsom PD, Sjodin B. Decreased resting levels of adenine nucleotides in human skeletal muscle after high-intensity training. *J Appl Physiol* 74(5):2523-2528, 1993.
6. Arch JRS, Newsholme EA. The control of the metabolism and the hormonal role of adenosine. *Essays Biochem* 14:82-123, 1978.
7. Law WR, Raymond RM. Adenosine potentiates insulin-stimulated myocardial glucose uptake in vitro. *Am J Physiol* 254:H970-H975, 1988.
8. Buxton DB, Fisher RA, Robertson SM, Olsen MS. Stimulation of glycogenolysis and vasoconstriction by adenosine and adenosine analogues in the perfused rat liver. *Biochem J* 248:35-41, 1987.
9. Chang TW, Goldberg AL. The origin of alanine produced in skeletal muscle. *J Biol Chem* 253:3677-84, 1978.
10. Miller RH, Nagle FJ, Lardy HA, Stratman FW. Amino acid metabolism in trained rats: The potential role of carnitine in the metabolic fate of branched-chain amino-acids. *Metabolism* 36:748-752, 1987.
11. Viru A. Mobilisation of structural proteins during exercise. *Sports Med* 4:95-128, 1987.
12. Millward DJ, Davies CTM, Halliday D, Wolman SL, Matheus D, Rennie MJ. The effect of exercise on protein metabolism in man as explored with stable isotopes. *Fed Proc* 41:2686-91, 1982.
13. Newsholme EA, Start C. *Regulation in metabolism*. New York. John Wiley. 1976.
14. Curi R. Does PEPCK play a role in amino acid oxidation? *Bras J Med Biol Res* 21:27-30, 1988.
15. Ballard FJ, Hanson RW, Reshef L. Immunochemical studies with soluble and mitochondrial pyruvate carboxylase activities from rat tissues. *Biochem J* 119:735-42, 1970.
16. Denton RM, Halestrap AP. Regulation of pyruvate metabolism in mammalian tissues. *Essays Biochem* 15:37-77, 1979.
17. Crabtree B, Higgins SJ, Newsholme EA. The activities of pyruvate carboxylase, phosphoenolpyruvate carboxylase and fructose diphosphatase in muscles from vertebrates and invertebrates. *Biochem J* 130:391-396, 1972.
18. Lancha Jr. AH, Recco MB, Curi R. Pyruvate carboxylase activity in the heart and skeletal muscle muscles of the rat. Evidence for a stimulating effect of exercise. *Biochem Mol Biol Int* 32:483-89, 1994.
19. Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol. Scand* 71:140-150, 1967.

20. Coyer PA, Rivers JPW, Millward DJ. The effect of protein and energy restriction on heat production and growth costs in the young rats. *B J Nutr*, v.58, p.73-85, 1987.
21. Millward DJ. The nutritional regulation of muscle growth and protein turnover. *Aquaculture*, 79:1-28, 1989.
22. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *New Eng J Med*, 307:652-659, 1982.
23. Lemon PWR, Proctor DN. Protein intake and athletic performance. *Sports Med*, 12:313-325, 1991.
24. Ganong WF. Textbook of medical physiology. 9 ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia Pennsylvania, 1996.
25. Cathcart EP. Influence of muscle work on protein metabolism. *Physiol Rev*. v.5, p.225-43, 1925.
26. Dunlop JC, Paton DN, Stockman R *et al.* On the influence of muscular exercise, sweating, and massage, on the metabolism. *J Physiol*, 22:68-91, 1897.
27. Astrand PO, Rodahl K. Textbook of work physiology. 3 ed., New York, McGraw-Hill, 540, 1986.
28. Celejowa I, Homa M. Food intake, nitrogen and energy balance in polish weight lifters during a training camp. *Nutr Metab*, v.12, p.259-74, 1970.
29. Torum B, Scrimshaw NS, Young VR. Effect of isometric exercises on body potassium and dietary protein requirements of young men. *Am J Clin Nut*, v.30, p.1983-93, 1977.
30. Tornopolsky MA, MacDougall JD, Atkinson SA. Influence of protein intake and training status on nitrogen balance and lean body mass. *J Appl Physiol*, 64, p.187-93, 1988.
31. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP *et al.* Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol*, 64:1.038-1.044, 1988.
32. Wolfe RR, Goodenough RD, Wolfe MH *et al.* Isotopic analysis of leucine and urea metabolism in exercising humans. *J Appl Physiol* 52:458-466, 1982.
33. Goodman MN. Amino acid and protein metabolism. In: Exercise, nutrition and energy metabolism. Horton ES, Terjung R, eds. New York, Macmillan, pp. 89-99, 1988.
34. Hutson SM, Harper AE. Blood and tissue branched-chain amino acid alpha-ketoacid concentrations: effect of diet, starvation and disease. *Am J Clin Nutr*, v.34, p.173-83, 1981.
35. Hood DA, Terjung RL. Effect of endurance training on leucine metabolism in perfused rat skeletal muscle. *Am J Physiol*, 253:E648-E656, 1987.
36. Ruderman N.B. Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis. *Ann Rev Med* 26:245-258, 1975.
37. Hanson PJ, Parsons DS. The interrelationship between glutamine and alanine in the intestine. *Bioch Soc Trans*, v.8, p.506-09, 1980.
38. Babij P, Mathews SM, Rennie MF. Changes in blood ammonia lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *Eur J Appl Physiol*, 50:405-411, 1983.
39. Lancha Jr. AH. Resistência ao esforço físico: efeito da suplementação

- nutricional de carnitina, aspartato e asparagina (Dissertação de Mestrado). São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, p. 76, 1991.
40. Lancha Jr. AH, Santos MF, Palancha AC *et al.* Supplementation of aspartate, asparagine and carnitine in the diet causes marked changes in the ultrastructure of soleus muscle. *J Submicroscop Cytol Pathol* 29:405-408, 1997.
 41. Lancha Jr. AH, Recco MB, Abdalla DSP *et al.* Effect of aspartate, asparagine and carnitine supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. *Physiol Behav* 37:367-71, 1995a.
 42. Lancha Jr. AH, Han DH, Hansen PA *et al.* Effect of aspartate and asparagine supplementation in the glucose transport activity in epitrochlearis muscle. *Medic Science Sports Exercise* 27:S146, 1995b.
 43. Ren J, Semekovich F, Gulve EA *et al.* Exercises induces rapid increases in GLUT 4 expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. *J Biol Chem* 269(20):14396-401, 1994.
 44. Cartee GD, Young DA, Sleeper MD, *et al.* Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol* 256:E494-99, 1989.
 45. Lancha Jr. AH. Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina. *Rev Paulista de Educação Física* 10:68-75, 1996.
 46. Rodnick KJ, Henriksen EJ, James, DE *et al.* Exercise training, glucose transporters and glucose transport in rat skeletal muscles. *Am J Physiol* 262:C9-14, 1992.
 47. Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA. Exercise increase muscle Glut 4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol* 27:E855-62, 1993.
 48. Traxinger RR, Marshall S. Role of amino acids in modulating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. *Journal Biol Chem* 264:20910-16, 1989.
 49. Robinson KA, Sens DA, Buse MG. Pre-Exposure to glucosamine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscles. *Diabetes* 42:1333-46, 1993.

Carboidratos

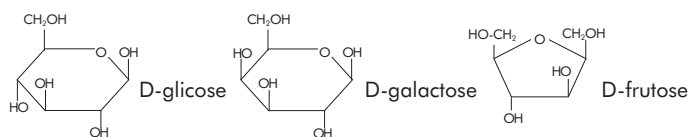
Luís Fernando Bicudo Pereira Costa Rosa

A importância dos carboidratos como fonte de energia durante o exercício tem sido reconhecida desde o começo do século¹⁻⁶. Em 1960, trabalhos utilizando a técnica de biópsia confirmaram a relação direta entre a disponibilidade de glicogênio e a *performance* física⁷⁻⁹ e deram base para a teoria do *glycogen loading*⁸. Nos últimos 25 anos, tem havido crescente interesse no estudo do metabolismo de carboidratos durante a atividade física, os mecanismos reguladores envolvidos e sua implicação na fadiga e na *performance* e as possibilidades de manipulação nutricional.

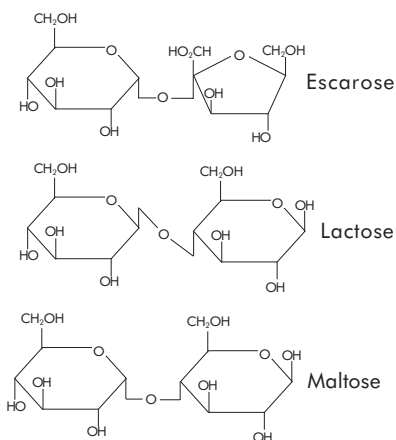
Os carboidratos são a maior fonte de energia na dieta de humanos, representando cerca de 40% a 80% da energia total consumida. São ingeridos na forma de moléculas complexas (amido) ou simples (glicose) e invariavelmente transformados, pela digestão, em monossacarídeos (carboidratos simples): glicose, frutose e galactose. A exceção a esse processamento são as fibras, nas quais as moléculas encontram-se unidas por ligações do tipo $\alpha^{1,4}$, para as quais não existem enzimas no trato digestivo de mamíferos, ao contrário do que ocorre para os polissacarídeos digeríveis, nos quais aparecem ligações $\alpha^{1,4}$ ou $\alpha^{1,6}$. Na Fig. 3.1 estão representados os carboidratos presentes na dieta.

Os carboidratos são encontrados em alimentos de origem vegetal e nos processados, aparecendo em pequenas quantidades, sob a forma de glicogênio, no fígado e músculo, e compreendendo cerca de 3% a 6% do peso do leite (na forma de lactose). Nos vegetais aparece

MONOSSACARÍDEOS



MONOSSACARÍDEOS



POLISSACARÍDEOS

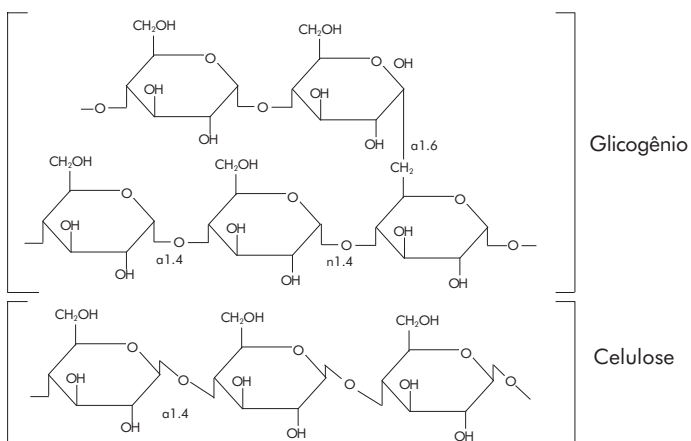


Fig. 3.1A — Carboidratos da dieta.

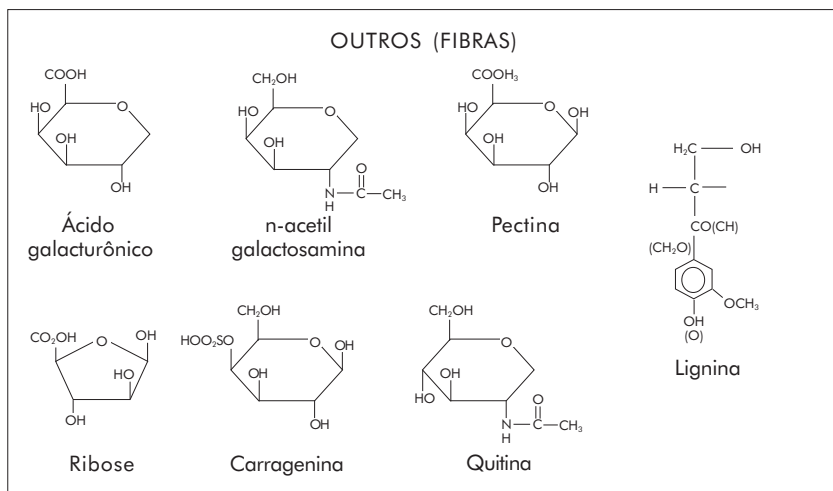


Fig. 3.1B — Carboidratos da dieta.

na forma de amilopectina (polissacarídeo ramificado- $\alpha^{1,6}$) e de amido, na razão 3:1. A digestão das moléculas de carboidratos complexos é necessária, pois somente na forma de monômeros (monossacarídeos) é que ocorre a absorção intestinal destes compostos.

DIGESTÃO E ABSORÇÃO

O processo digestivo começa na boca, com a participação da α -amilase e continua no intestino delgado, onde as secreções pancreáticas e as enzimas intestinais reduzem os polissacarídeos a dissacarídeos, que, por sua vez, são reduzidos a monossacarídeos (hexoses) pelas dissacaridases ligadas à membrana do bordo em escova do intestino delgado. Os monossacarídeos obtidos desta maneira são então absorvidos pela mucosa intestinal. O transporte de D-glicose e D-galactose envolve um processo dependente de energia e a presença de um gradiente de Na^+ , produzido pela atividade da bomba Na^+/K^+ ATPase na membrana apical do enterócito (Fig. 3.2). Tanto glicose como galactose competem pelo mesmo transportador, que apresenta, porém, grande capacidade de transporte, podendo garantir a absorção de mais de 10kg de glicose em 24h¹⁰. A absorção de frutose não é dependente de energia, sendo, porém, mais lenta, via

difusão facilitada. A absorção da frutose livre é mais lenta que a da frutose derivada da digestão da sacarose. Os monossacarídeos absorvidos (glicose, frutose e galactose) atravessam o enterócito e vão para a circulação por difusão facilitada.

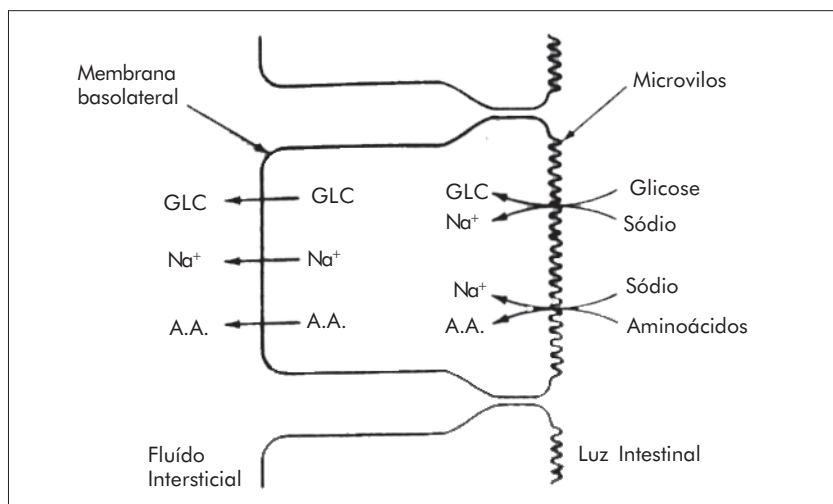


Fig. 3.2 — Mecanismo de absorção de glicose (transporte acoplado ao Na^+). Adaptado de Brody, T. *Nutritional Biochemistry*, 1994, Academic Press Inc., p. 94.

No tocante ao transporte de glicose, uma questão importante refere-se à sua possível utilização parcial pelo enterócito. Diversos autores¹¹⁻¹⁵ têm postulado a importância da conversão de cerca de 50% da glicose absorvida a lactato no enterócito como forma de manter um gradiente favorável à continuada absorção do monossacarídeo. O lactato produzido seria lançado na corrente sanguínea porta hepática e reconvertido à glicose no fígado, com gasto suplementar de energia, o que colocaria o fígado como participante ativo do processo de absorção de glicose. A verificação experimental deste fato, porém, tem sido controversa^{16,17}.

O influxo de glicose no período pós-prandial provoca um aumento na sua concentração plasmática, com o conseqüente aumento na disponibilidade de glicose para os hepatócitos. Também é induzido o aumento da secreção de insulina e ocorre redução daquela de

glucagon. As alterações hormonais observadas levam a um aumento na captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo, assim como na síntese de glicogênio muscular, via redução das concentrações intracelulares nos níveis de AMPc e a conseqüente redução na atividade da glicogênio fosforilase e aumento da atividade da glicogênio sintetase. Os estoques de glicose na forma de glicogênio são, porém, fisicamente limitados, uma vez que são moléculas altamente hidratadas. As reservas hepáticas correspondem a 10-15h de energia (100g de glicogênio), alcançando valores equivalentes a 250mM/kg e as musculares, em maior volume, podem atingir cerca de 500g, variando, em função do estado nutricional ou de treinamento, entre 20-200mM/kg de peso úmido de músculo. Traços de glicose são encontrados também nos adipócitos^{15,18} (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 Sítios de Reserva de Glicogênio em Um Homem de 70kg, em Repouso, Alimentado com Dieta Ocidental Padrão (Hargreaves, 1995 — Williams & Devlin)		
Tecido	Peso ou Volume	Estoque de CHO
Fígado	1,8kg	70g (0-135)
Fluído extracelular	12l	10g (8-11)
Músculo	32kg	450g (300-900)

A glicose absorvida em excesso é convertida a ácidos graxos e triglicerídeos no fígado e tecido adiposo. O fluxo aumentado de hexoses pela via das pentoses garante produção aumentada de NADPH para a síntese de ácidos graxos. Os triglicerídeos formados no fígado são lançados na circulação como VLDL, forma na qual são transferidos para o tecido adiposo (Fig. 3.3).

Após o período absorptivo, a glicemia retorna aos níveis normais e as alterações hormonais são revertidas, com a queda na secreção de insulina e aumento na de glucagon. Nesta fase ocorre mobilização dos estoques de glicogênio hepático para manutenção da glicemia (via aumento dos níveis de AMPc) e síntese de enzimas relacionadas com a gliconeogênese, a partir, por exemplo, de aminoácidos, caso ocorra necessidade de maior aporte de glicose num período não-absorptivo,

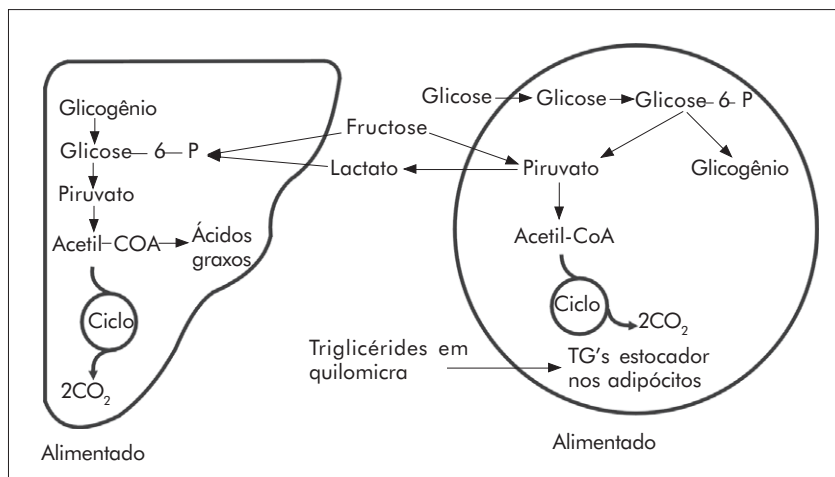


Fig. 3.3 — Esquema da síntese de ácidos graxos e glicogênio após uma refeição. Adaptado de Brody, T. *Nutritional Biochemistry*, 1994, Academic Press Inc., p. 155.

uma vez que o glicogênio muscular só pode ser utilizado pela própria célula, devido à inexistência da enzima glicose-6-fosfatase. Desta forma, cabe, durante períodos de jejum, exclusivamente ao fígado a produção e liberação de glicose para a circulação, a qual vai ser utilizada (75%, no repouso) por células do cérebro e sistema nervoso central, hemácias e medula renal. Ainda na situação de repouso, o músculo esquelético consome cerca de 15%-20% da glicose circulante. A glicose liberada pelo fígado vem, preponderantemente da glicogenólise (75%), com importante participação da gliconeogênese (25%). Vale lembrar que, durante jejum prolongado e exercício, o papel da neoglicogênese hepática torna-se fundamental para a manutenção da glicemia. No exercício, também, assume grande importância a glicogenólise muscular, que não só fornece precursores energéticos para o músculo em atividade, como, durante a atividade física moderada e prolongada, gera intermediários para a neoglicogênese hepática, como o lactato (Fig. 3.4).

No organismo, a função básica da glicose é fornecer energia para os diversos fenômenos anabólicos (a partir do seu consumo pela via glicolítica e pelo ciclo de Krebs — na dependência da disponibilidade de oxigênio). Algumas células, como hemácias e neurônios, utilizam glicose como único substrato energético (com exceção dos neurô-

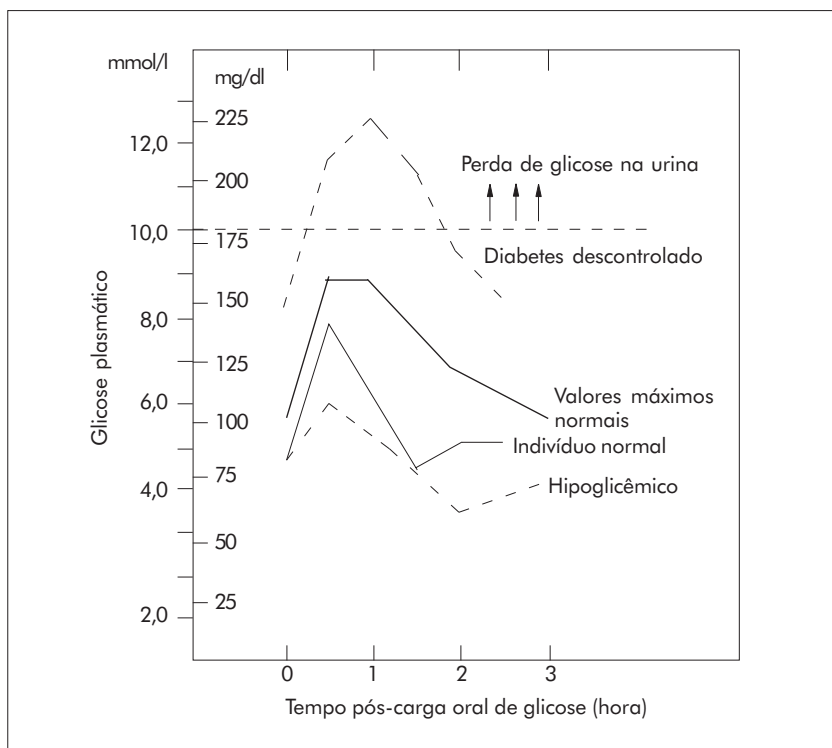


Fig. 3.4 — Variação da glicemia após ingestão de sobrecarga de glicose. Comparação entre indivíduos normais e diabéticos. Adaptado de Linder, M.C. *Nutritional Biochemistry and Metabolism*, 1994, Appleton & Lange, p. 32.

nios, capazes de consumir corpos cetônicos em condições de hipoglicemia continuada, como no jejum prolongado), o que aumenta a necessidade de um mecanismo de controle fino da glicemia. Para garantir estoques mobilizáveis, no período absorptivo, um terço da glicose vai para o fígado, um terço para o músculo e um terço para os outros tecidos, sendo que o excesso é armazenado nos adipócitos (caso a capacidade máxima de síntese de glicogênio tenha sido alcançada).

Além da glicose, também a galactose e a frutose chegam à circulação êntero-hepática. A galactose, proveniente da digestão da lactose, gera UDP-glicose, que é incorporada sob a forma de glicogênio. A frutose, por sua vez, após ser absorvida, não induz aumento acentuado da insulinemia. No caso do aumento da concentra-

ção plasmática de frutose estar associado a um aumento das concentrações de glicose, esta entra no fígado e é rapidamente convertida a piruvato (glicólise) ou glicerofosfato (para a síntese de triglicerídeos). O piruvato é convertido a acetil-CoA e este a ácidos graxos. Logo, quando a frutose chega ao fígado em companhia de glicose (digestão de sacarose), constitui-se em importante precursor para a síntese de lipídeos¹⁴. Esta adaptação do metabolismo da frutose fica mais evidente se for considerado o efeito desta sobre a síntese e atividade das enzimas lipogênicas¹⁹. Se, porém, a frutose for o único carboidrato ingerido, será convertida a diidroxiacetona fosfato e gliceraldeído, usados, posteriormente, para a síntese hepática de glicose. Devido à falta de estimulação da liberação de insulina em resposta a uma carga de frutose, esta tem sido utilizada como adoçante para diabéticos. Estudos utilizando, porém, doses baixas e continuadas de frutose, associadas à presença de carboidratos na forma de polissacarídeos na dieta (semelhante ao observado em dieta de humanos), mostram o surgimento de um quadro de hiperinsulinemia e hiperglicemia (aumento da intolerância à glicose²⁰).

A captação de glicose do plasma para o espaço intracelular é realizada por meio de transportadores, os GLUTs, que formam uma família com número crescente de membros. A diferença entre os GLUTs incluem o alvo intracelular, a cinética de transporte, a especificidade pelo substrato e a distribuição no organismo. O GLUT-1 aparece em grande quantidade nas células do cérebro, placenta, olhos e testículo além das células musculares. É uma proteína reciclável e apresenta Km na faixa de 5-10mM, o que indica que esta funciona, em situações fisiológicas, próximo à sua capacidade máxima de transporte. GLUT-2 é encontrado em grande quantidade no fígado, intestino delgado, rins e células β do pâncreas. Seu Km é da ordem de 20-40mM, operando, na maior parte do tempo, na faixa linear da sua curva de velocidade/substrato. O GLUT-3 é o principal transportador de glicose nas células do parênquima cerebral. Apresenta Km na faixa de 1-5mM, o que garante eficiência na captação de glicose pelos neurônios, mesmo em situações de hipoglicemia vigentes em períodos de jejum. A presença de GLUT-3 em células tumorais de origem epitelial garante a estas células alta eficiência na captação de glicose. Já o GLUT-4 é característico de células com metabolismo de carboidratos dependente da presença de insulina. É característico de células musculoesqueléticas cardíacas e adipócitos. A insulina estimula, nestas células, o transporte de glicose em até 30 vezes. O meca-

nismo envolvido depende do aumento da translocação de moléculas do transportador de vesículas intracelulares para a superfície celular (Fig. 3.5). Apresenta Km inferior àquele do GLUT-1. O GLUT-5 é encontrado no intestino delgado e em menor concentração nas células do rim, cérebro, tecido adiposo e testículo. Este transportador apresenta maior afinidade pela frutose que pela glicose, constituindo-se no maior transportador de frutose em mamíferos. Por fim, há o GLUT-7, isoforma descoberta recentemente e que parece estar ligada ao retículo endoplasmático²¹.

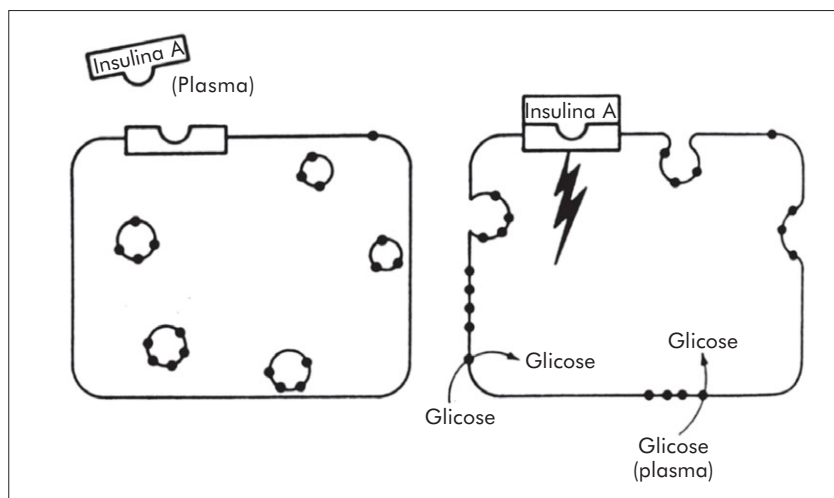


Fig. 3.5 — Mecanismo de translocação do GLUT-4 estimulado pela insulina. Adaptado de Brody, T., *Nutritional Biochemistry*, 1994, Academic Press Inc., p. 140.

A presença de GLUT-4 no músculo esquelético, que torna este sítio responsável pela remoção de até 85% da glicose plasmática estimulada pela insulina, e o aumento de demanda por glicose, observada durante a atividade física, tornam o músculo esquelético um dos principais responsáveis pela manutenção da glicemia. As informações sobre os diferentes transportadores estão resumidas na Tabela 3.2.

Após sua internalização, a glicose pode ser metabolizada por diferentes vias. A primeira partição envolve a formação de glicogênio ou a hidrólise pela via glicolítica, gerando duas moléculas de

Tabela 3.2
Transportadores de Glicose e Suas Principais Características

	Km	Localização
GLUT-1	Para glicose — 5 a 10mM	Olhos, placenta, cérebro e testículos
GLUT-2	Para glicose — 20 a 40mM	Fígado, intestino delgado, rins e células β do pâncreas
GLUT-3	Para glicose — 1 a 5mM	Células do parênquima cerebral e células tumorais
GLUT-4	Para glicose — 2 a 10mM insulino-dependente	Célula muscular esquelética, cardíaca e adipócitos
GLUT-5	Maior afinidade pela frutose	Intestino delgado, rim, cérebro, tecido adiposo e testículo
GLUT-7		Retículo endoplasmático

piruvato. Nesta via, ainda existe a possibilidade de desvio da glicose-6-P para a via das pentoses (através da glicose-6-fosfato desidrogenase) ou do glicerol formado para a síntese de triglicerídeos. O piruvato pode gerar lactato ao se “complexar” com o hidrogênio proveniente da glicólise, na forma de NADH. Este desvio permite manter altas taxas de NAD⁺, que garantem a manutenção do fluxo pela via glicolítica. Na presença de oxigênio, o piruvato é transformado em acetil-CoA e, dentro da mitocôndria, entra no ciclo de Krebs ao se “complexar” com o oxaloacetato. No ciclo de Krebs são produzidos diversos fatores redutores, como o NADH e o FADH₂, que liberam seu hidrogênio quando metabolizados pela cadeia respiratória, na qual são produzidos cerca de 34 mols de ATP para cada mol de glicose totalmente oxidado (Fig. 3.6).

CARBOIDRATOS E PRODUÇÃO DE ENERGIA

A atividade física provoca, inegavelmente, a maior demanda por energia no organismo, podendo levar a um aumento da geração de energia da ordem de 120 vezes na atividade intensa. Para alcançar tal objetivo, o organismo se vale de diversas estratégias e da utilização de diferentes substratos energéticos, como o sistema creatina-fosfato, glicogênio e ácidos graxos, sendo estes últimos capazes de utilização aeróbia (Fig. 3.7).

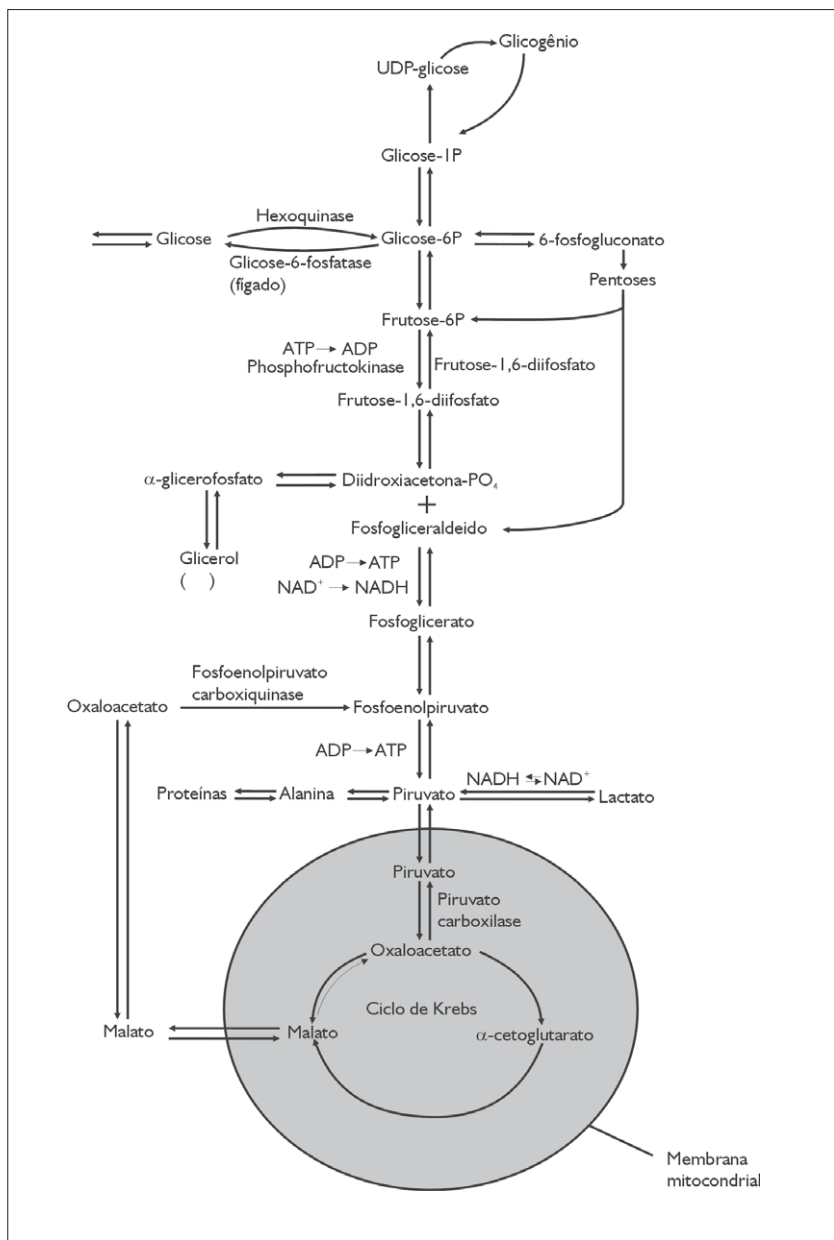


Fig. 3.6 — Vias de metabolização da glicose.

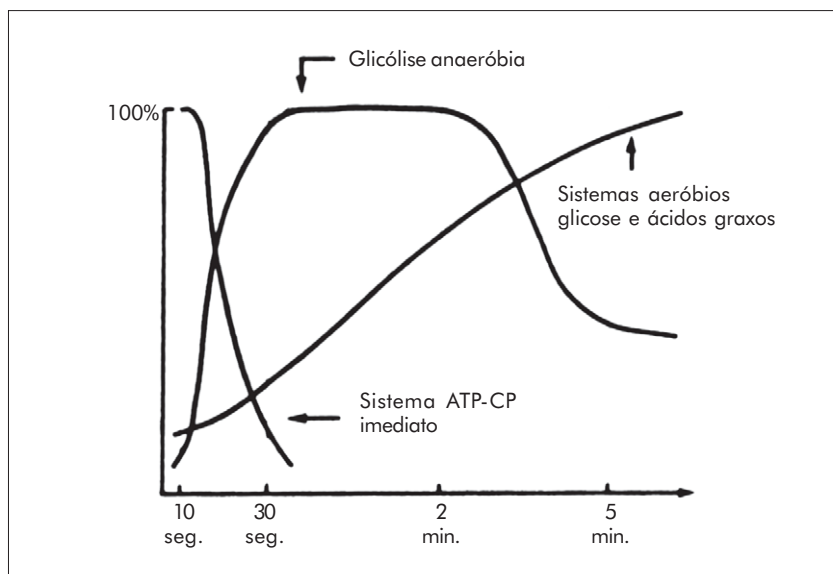


Fig. 3.7 — Sistemas de obtenção de energia durante o exercício físico (adaptado de MacCardie, 1995).

No exercício intenso e de curta duração o objetivo metabólico final é a produção acelerada de grandes quantidades de ATP — o composto fosfatado utilizado como fonte universal de energia no organismo. A primeira etapa de produção de energia é fruto da quebra dos grupamentos fosfato do ATP já existente e da ressíntese a partir do sistema creatina-P. Neste tipo de atividade, as alterações fisiológicas pertinentes não são capazes de garantir o necessário fornecimento de energia para o transporte de piruvato, através da membrana mitocondrial e a oxidação deste substrato pelo ciclo de Krebs. A alternativa encontrada é a quebra incompleta da glicose, com sua metabolização parcial até piruvato e a geração de um saldo de duas moléculas de ATP para cada molécula de glicose (o rendimento final da oxidação completa da glicose é capaz de gerar 38 mols de ATP por mol de glicose processada).

Com o início da atividade física intensa ocorre a mobilização do sistema creatina-P e, simultaneamente, o início da glicólise anaeróbia, com a conseqüente mobilização do glicogênio muscular, conforme atestam trabalhos recentes que demonstram redução de 30% dos es-

toques de creatina-P no músculo de ciclistas, submetidos a uma sessão de exercício intenso e um aumento do lactato muscular (46,1mM/kg de peso seco^{1,22,23}. Estas evidências sugerem que a glicólise tem início juntamente com a atividade física, provavelmente disparada pelas contrações iniciais ou por respostas hormonais antecipatórias²⁴⁻²⁶.

A taxa de produção do ATP, crítica para a realização da atividade de alta intensidade, é mantida, então, pela glicólise, que permite a geração de força com intensidade de duas a quatro vezes maior que aquelas obtidas com a máxima utilização do sistema oxidativo (aeróbio) durante períodos curtos. As avaliações sobre a capacidade de geração de ATP nestas circunstâncias são, no entanto, subestimadas, uma vez que não levam em conta o escape de lactato gerado a partir do piruvato. Nos primeiros 10" a produção de ATP é máxima e a glicólise responde por 80%-90% da sua produção, podendo garantir os mesmos níveis de produção durante até 30". A partir deste momento ocorre uma queda na capacidade de geração de força absoluta e a glicólise é responsável por 50% do ATP formado, com o conseqüente aumento do metabolismo aeróbio. Numa terceira etapa, em que a duração do exercício seja da ordem de 120" a 200", a importância da glicólise cai para 30%.

A regulação da glicogenólise muscular e da glicólise tem sido alvo de inúmeros estudos, uma vez que podem aumentar centenas de vezes em frações de segundo. Os pontos-chave destes processos são a glicogênio fosforilase e a fosfofrutoquinase, ambas catalisam reações em não-equilíbrio, sendo que a fosforilase do glicogênio apresenta Km de 1-2mM para o glicogênio, o que, em tese, garante a utilização deste substrato mesmo em baixíssimas concentrações^{23,27}. Estudos recentes demonstram, porém, que as concentrações iniciais de glicogênio não são capazes de alterar a taxa absoluta de glicogenólise, sendo importantes somente para a manutenção "prolongada" da produção de energia por esta via²³.

Quanto à atividade da glicogênio fosforilase, um ponto importante é a interconversão da forma *b*, menos ativa, na forma *a*, mais ativa. Este mecanismo é dependente de fosforilação, e pode ser obtido pelo aumento do AMPc via estimulação por adrenalina. Este mecanismo, porém, parece não ser importante durante a atividade física intensa. Outro mecanismo proposto relaciona-se ao aumento do Ca⁺⁺ promovido pela contração muscular. Outros candidatos a reguladores são o H⁺^(11,28-30), possíveis mecanismos alostéricos^{7,26,31-34} e o me-

canismo de interconversão glicose-1-fosfato/glicogênio, conforme proposto por Newsholme & Leech^{35,36}.

A fosfofrutoquinase parece ser regulada efetivamente a partir de mecanismos alostéricos. O ATP liga-se a dois sítios distintos, um alostérico e outro catalítico, e a ligação ao sítio alostérico dificulta a ligação da frutose-6-fosfato ao sítio catalítico. Os reguladores positivos são o AMP e o ADP, os íons fosfato e amônio. Um importante inibidor alostérico é o íon H^+ . Este tem sido responsabilizado pelo aumento inicial da atividade da fosfofrutoquinase que ocorre na ausência de alterações significativas dos níveis de ADP e AMP. Mecanismo adicional para a regulação da fosfofrutoquinase é proposto por Newsholme e col.^{35,36}, que destacam a importância do ciclo frutose-6-P/frutose-1,6-diP na manutenção de um estágio de sensibilização da fosfofrutoquinase, capaz de garantir sua ativação rápida e eficiente durante o exercício de alta intensidade. Este mecanismo estaria associado ao aumento nas concentrações de catecolaminas circulantes nos momentos iniciais da atividade física.

Com a ativação destas duas vias metabólicas há um incremento na disponibilidade de glicose e na capacidade de fluxo pela via glicolítica. No exercício intenso, a alta demanda por energia e o grande fluxo pela via glicolítica geram um aumento muito grande na razão $NADH/NAD^+$, capaz de reduzir a eficiência da glicólise. Para garantir a recuperação da concentração de NAD^+ (importante para a formação do 3-fosfogliceraldeído), o piruvato se “complexa” com o $NADH$ por intermédio da enzima lactato desidrogenase, levando à produção de ácido láctico (lactato + H^+). Ao contrário do proposto até há alguns anos, o lactato não é mais visto hoje como uma forma de energia perdida, mas sim como uma valiosa fonte de energia que permanece no organismo durante períodos de atividade intensa. Durante a recuperação, com o aumento da disponibilidade do oxigênio, o H^+ liberado pelo ácido láctico pode ser “complexado” ao NAD^+ e gerar ATP pela cadeia respiratória. Desta forma, o lactato é rapidamente reconvertido a piruvato, que pode ser utilizado como fonte de energia pelo ciclo de Krebs. Outro destino possível é sua metabolização hepática até glicose, com a formação do ciclo de conversão lactato/glicose, ou ciclo de Cori. Este ciclo, além da remoção do lactato, é importante para a geração de substratos gliconeogênicos e conseqüente manutenção da glicemia plasmática e recuperação dos níveis de glicogênio muscular durante a recuperação³⁶.

Na presença de oxigênio, o destino metabólico da glicose passa a ser a oxidação completa, com a produção final de CO_2 e H_2O e de 36 mols de ATP por mol de glicose. Esta forma de metabolização da glicose é típica de atividades de intensidade moderada (65% de $\text{VO}_{2\text{máx}}$) e duração prolongada. Também é o mecanismo capaz de suprir energia na fase final de atividades intensas com duração superior a três minutos. A utilização dos estoques de glicogênio muscular durante a atividade prolongada é lenta e gradual, ao contrário do observado durante a atividade intensa. Nesta situação, a fadiga ocorre em função da redução das concentrações do glicogênio intramuscular³⁵. Durante a atividade prolongada, porém, o glicogênio não é a única fonte de energia, sendo importante a mobilização dos ácidos graxos. O rendimento neste tipo de atividade está, porém, vinculado à capacidade de quebra de glicogênio, que deve responder por cerca de 50% das necessidades energéticas. O aumento no consumo relativo de ácidos graxos leva a uma redução no desempenho. O comprometimento do rendimento chega a 50% quando a queima de ácidos graxos passa a responder por 80% do fornecimento energético total durante a atividade física^{35,36}. O esquema dos diferentes mecanismos de produção de energia em função do tempo de duração da atividade física está apresentado na Fig. 3.2.

Tanto na atividade de curta duração e de alta intensidade, quanto na prolongada e de intensidade moderada, o glicogênio, exerce papel fundamental para a manutenção da desempenho (Fig. 3.8). Estudos recentes têm demonstrado que a quebra do glicogênio muscular ocorre de maneira mais pronunciada numa primeira fase da atividade, apresentando uma relação exponencial com a intensidade do exercício³⁷⁻⁴⁰. Com a manutenção do exercício, a utilização do glicogênio diminui, talvez em função de alterações na atividade da glicogênio fosforilase e/ou do aumento da disponibilidade de outros substratos energéticos, como os ácidos graxos¹¹. Durante o exercício prolongado, com intensidade entre 60% e 75% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, a glicogenólise muscular ocorre preferencialmente nas células do tipo I^{8,38,41-43}, podendo ocorrer também naquelas do tipo IIa^{11,44} e nas do tipo IIb somente nas fases finais do exercício, sendo este sítio de pouca importância para a geração final de energia^{11,44}. Com o aumento da intensidade da atividade, ocorre aumento da glicogenólise nas fibras I e IIa, sendo que próximo ao $\text{VO}_{2\text{máx}}$ praticamente todas as fibras realizam o processo — as fibras do tipo II o fazem com maior intensidade⁴⁵⁻⁴⁷. Logo, o aumento da produção de energia, a partir do

glicogênio intramuscular, parece ser o resultado de um envolvimento progressivo das fibras do tipo II, as quais apresentam uma capacidade de glicogenolítica maior que do tipo I⁴⁶⁻⁴⁸.

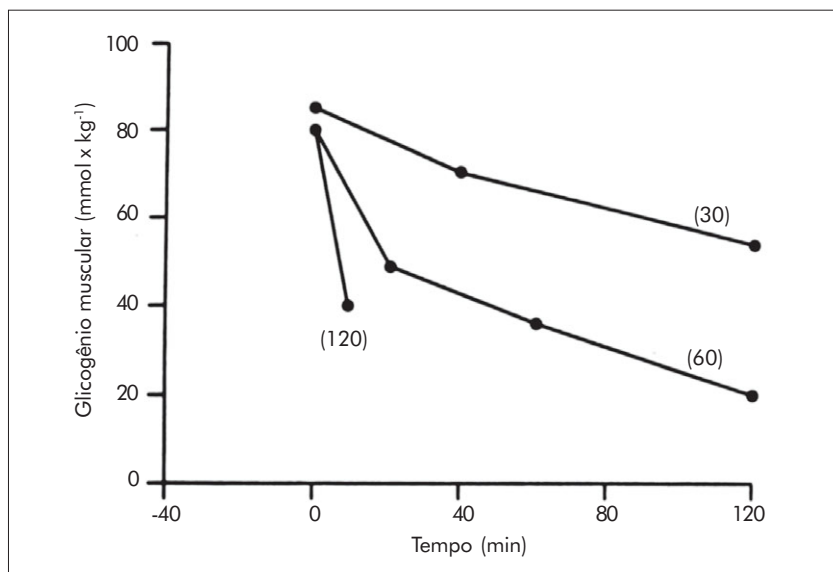


Fig. 3.8 — Consumo de glicogênio pelo músculo vastus lateralis durante ciclismo. Em parênteses aparece a intensidade do exercício (% de VO_2 máx.). Adaptado de Hargreaves, M. *Exercise Metabolism*, 1994, Human Kinetics, p. 43).

O rápido aumento na utilização de glicogênio ocorre pela ativação da fosforilase do glicogênio e da fosfofrutoquinase. Durante exercícios de alta intensidade (95% do VO_2 máx.), a redução no conteúdo de frutose-6-P é compensada por um aumento na formação de ADP e AMP capaz de garantir a manutenção da glicólise^{11,36,49-51}. A queda no glicogênio observada em atividades de menor intensidade (75% do VO_2 máx) está associada, também, a uma redução nos níveis de hexoses-P e aumento de ADP e AMP. Nesta situação, observa-se redução nas concentrações de piruvato e lactato, indicando maior atividade pelo ciclo de Krebs^{13,36,52,53}. Este quadro aparece em situações nas quais, no primeiro instante, observa-se redução na concentração dos intermediários do ciclo de Krebs, como citrato, malato e fumarato^{6,13,36,52}. Para garantir aumento do fluxo pelo ciclo, diversos

autores citam a glicose como importante fonte para geração destes intermediários^{36,46}.

Outra forma de controle da glicogenólise está associada à atividade da fosforilase do glicogênio, que em repouso encontra-se na forma *b*, menos ativa. Esta forma, porém, pode ser estimulada por AMP e IMP. Além disso, na presença de adrenalina ela pode ser fosforilada pela fosforilase quinase e produzir a forma *a*. A desfosforilação desta forma ocorre a partir da estimulação da fosfatase I pela insulina^{54,55}. Durante o exercício, diversos fatores locais colaboram para a manutenção da atividade glicogenolítica. Um dos mecanismos propostos envolve o aumento do Ca^{++} provocado pela contração muscular, capaz de ativar a fosforilase quinase e, conseqüentemente, levar a um aumento na atividade da forma *a*⁵⁶. Este aumento, porém, é rápido e transiente. Apesar desta redução na forma *a* da fosforilase, a glicogenólise é mantida em altas taxas durante toda a atividade física. Este perfil de resposta pode estar ligado ao elevado número de moléculas da fosforilase *a* que escapam da desfosforilação e/ou pelo aumento da atividade da forma *b*, induzido pelo aumento das concentrações de ADP, AMP, IMP e fosfato inorgânico⁴⁹. Este tipo de resposta parece ser de grande importância, principalmente nas células do tipo IIB^{54,109}.

O consumo do glicogênio está relacionado também com a disponibilidade de outros substratos energéticos, principalmente glicose e ácidos graxos livres. O aumento das concentrações plasmáticas de glicose promove redução na mobilização do glicogênio^{53-55,75}. Em humanos, uma carga arterial de glicose, capaz de elevar sua concentração para valores da ordem de 13-30mM, reduz a utilização de glicogênio em 25%^{6,10,119}. A suplementação oral de carboidratos tem-se mostrado eficiente na redução do gasto de glicogênio em atividades de intensidade ao redor de 50% do $\text{VO}_2\text{máx}$ ^{27,42,116} e também na indução da síntese de glicogênio observada durante os períodos de recuperação durante sessões de treinamento de *sprints* alternados^{33,34,42}. Em atividades realizadas a 70%-75% do $\text{VO}_2\text{máx}$, porém, não se observou nenhum efeito benéfico da suplementação oral^{41,111,117}.

Outro fator importante no controle do consumo de glicogênio está relacionado à concentração plasmática de glicose. A atividade física realizada durante um quadro de hiperinsulinemia leva a elevado consumo de glicose e rápida mobilização de grandes quantidades de glicogênio^{28,59,94}. Esta resposta desaparece na vigência de insulinemia e glicemia normais^{21,56,100}. Ainda quanto à hiperinsulinemia, um fator que

deve contribuir para a instalação de um quadro de consumo excessivo de glicogênio é o seu efeito inibitório sobre a lipólise, uma vez que concentrações plasmáticas reduzidas de ácidos graxos livres também são capazes de provocar aumento na mobilização do glicogênio muscular^{89,92,93,117}. A redução na mobilização de glicogênio na presença de altas concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres parece estar ligada a um aumento nas concentrações de citrato, potente inibidor da fosfofrutoquinase, quando da oxidação deste substrato^{87,88}. Com o bloqueio da glicólise, ocorre aumento das concentrações de glicose-6-fosfato, inibidor da fosforilase do glicogênio^{83,88}. Esta inibição da glicogenólise induzida pelo aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres é assunto controverso, constituindo-se alvo de grande número de estudos, principalmente em relação à utilização da cafeína como agente ergogênico, uma vez que esta estimula a mobilização dos ácidos graxos a partir de seus estoques (lipólise)^{26,87,88,92}.

A adrenalina é outro importante fator na regulação da glicogenólise muscular durante o exercício, pois alterações na sua concentração plasmática são capazes de alterar a atividade da fosforilase do glicogênio pela indução do aumento da concentração de AMPc^{19,22,46}. Acredita-se que o efeito da adrenalina seja mediado, portanto, por receptores do tipo β_2 , embora estudos com a utilização de β -bloqueadores tenham gerado resultados dúbios^{57,61,66,67,82,96}. Estes resultados, porém, podem refletir as interferências provocadas por este tipo de droga em outras regiões do sistema, como redução da lipólise, alterações cardiovasculares e alterações no fluxo de perfusão para o sítio em atividade^{83,102}. Outros autores sugerem a participação de um mecanismo mediado por receptores do tipo β^{57} .

Além da glicose produzida pela glicogenólise, o exercício é um potente estimulador da captação de glicose plasmática pela célula muscular, em magnitude maior que a estimulada pela insulina^{24,106}. Durante o repouso, o músculo esquelético é responsável pelo consumo de 15%-20% da glicose plasmática, enquanto durante a atividade física de intensidade de 55%-60% do $VO_{2\text{máx}}$, este consumo pelo grupo muscular exercitado cresce para o equivalente a 80%-85% do total da glicose plasmática^{86,106}.

CAPTAÇÃO DE GLICOSE NO EXERCÍCIO

A magnitude da captação de glicose pelo músculo esquelético está relacionada com a intensidade e a duração do exercício, aumentan-

do proporcionalmente com a intensidade^{72,86,118}. Durante o exercício com intensidade de baixa a moderada, não se observa acúmulo de glicose na fibra muscular, fato que, porém, ocorre durante a atividade intensa, na qual este acúmulo de glicose nas fibras musculares está ligado à incapacidade de fosforilar a glicose ou de metabolizá-la^{99,109}. A explicação para este fenômeno baseia-se no aumento das concentrações de glicose-6-P, produzida a partir da glicogenólise. A glicose-6-P exerce potente inibição sobre a hexoquinase. Outro fator que corrobora esta hipótese está vinculado à maior capacidade geradora de ATP da glicose proveniente do glicogênio do que daquela captada do plasma (Fig. 3.9).

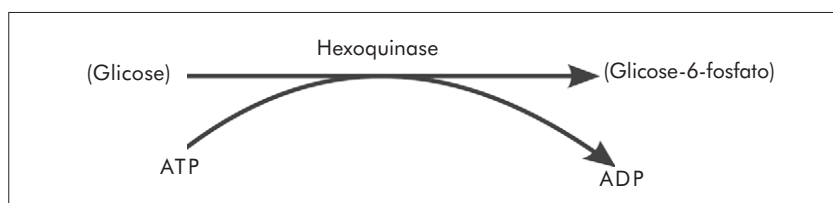


Fig. 3.9 — Conversão da glicose em glicose-6-fosfato pela hexoquinase, em órgãos que utilizam glicose. Adaptado de Brody, T., *Nutritional Biochemistry*, 1994, Academic Press Inc., p. 148).

Embora durante o exercício exista maior disponibilidade de glicose e insulina para o tecido muscular, a contribuição deste mecanismo para a captação de glicose nesta situação é muito pequena¹¹⁹. Durante a atividade física, fatores locais regulam o fenômeno. O transporte de glicose para o interior da célula muscular não é dependente de energia, ocorre por difusão facilitada e apresenta uma cinética de saturação do tipo Michaelis-Menten, sugerindo a existência de um transportador^{44,51,60,65}. Estudos de cinética de transporte indicam aumento da velocidade de transporte com o aumento da atividade contrátil, relacionado com maior número de transportadores e maior atividade de cada transportador^{34,44,45}. No caso do músculo esquelético, o transportador de glicose é o GLUT-4⁵¹.

O aumento do Ca^{++} sarcoplasmático, observado durante a contração muscular, está envolvido na ativação do GLUT-4. Este mecanismo ainda é ativado em situações de hipoxia, que levam a um aumento da liberação de Ca^{++} do retículo^{19,23,60,118}. A ativação da proteína

quinase C também parece estar envolvida, embora o vínculo ainda não esteja totalmente esclarecido^{11,19,95}.

Entre os hormônios potencialmente reguladores do transporte de glicose no músculo esquelético, a insulina parece destacar-se. Embora durante a atividade física a insulina não seja o principal regulador da capacidade de transporte de glicose pela fibra muscular esquelética, acredita-se que esta tenha um importante papel permissivo, mesmo que sua concentração caia durante a atividade^{14,24}. O mecanismo de ação da insulina sobre o transporte de glicose, porém, parece ocorrer via mecanismos distintos daqueles observados para a resposta à contração^{19,24,35,118}. A queda nos níveis plasmáticos de insulina durante o exercício é compensada, fisiologicamente, pelo maior aporte de sangue para a perfusão do músculo. Para isto concorre o aumento da sensibilidade do músculo em atividade à insulina. Experimentos em animais demonstram que durante a vigência de hiperinsulinemia ocorre uma queda abrupta da glicemia plasmática durante o exercício⁵¹.

Além da insulina, a adrenalina também altera a captação de glicose. Em presença de níveis elevados de adrenalina observa-se aumento do número de transportadores, com redução da capacidade de transporte de glicose, sugerindo um efeito inibidor deste hormônio sobre o GLUT-4^{22,46,84,85,96}. O mecanismo envolvido pode estar associado à ativação da fosforilase do glicogênio, com o conseqüente aumento das concentrações de glicose-6-P e bloqueio da utilização e captação de glicose⁵¹.

Outro fator importante na regulação da captação de glicose durante o exercício é o nível de glicogênio presente na célula, uma vez que tem sido demonstrada uma relação temporal entre as concentrações intracelulares de glicogênio e a captação de glicose durante a atividade física^{24,35}. Outros autores postulam, no entanto, uma relação inversa entre o glicogênio muscular e a captação de glicose pelo músculo esquelético durante o exercício¹⁰⁰. Apesar destas possíveis interpretações, experimentos, mostrando aumento da captação de glicose por células musculares depletadas de glicogênio, parecem confirmar a primeira relação^{24,35,84,85}.

Fatores circulantes também exercem influência sobre a captação de glicose, como sua disponibilidade. A queda na captação de glicose nas etapas finais de sessões de exercício prolongado e de intensidade moderada (30% do $\text{VO}_2\text{máx}$) está ligada à redução da sua concentração plasmática. Nestes quadros, a ingestão de glicose durante

a atividade física aumenta sua captação pelo músculo esquelético^{2,107}. Estudos recentes têm demonstrado que cargas orais de glicose são capazes de induzir aumento da glicose e da insulina circulantes e promover, desta forma, aumento da oxidação de glicose durante atividades com intensidade de 70% do $\text{VO}_2\text{máx}$ e duas horas de duração^{5,27}. Experimentos com ciclistas comprovam estas observações, indicando, porém, que a ingestão oral de carboidratos não é eficiente na presença de concentrações adequadas de glicôgeno¹¹⁹.

Outro mecanismo proposto para a regulação da captação e utilização de glicose pelo músculo esquelético refere-se à disponibilidade de ácidos graxos livres (Fig. 3.10). Há cerca de 30 anos Randle e col.^{87, 88} propuseram o “ciclo glicose-ácidos graxos livres”, segundo o qual o aumento da oxidação de ácidos graxos plasmáticos levaria à inibição da via glicolítica mediada pelo aumento nas concentrações de citrato, inibidor da fosfofrutoquinase. O conseqüente aumento das concentrações de glicose-6-fosfato levaria à inibição da hexoquinase, fosforilação e captação de glicose⁸⁸. A adição de oleato (ácido graxo de 18 carbonos) ao meio de perfusão inibe a metabolização de glicose durante a atividade contrátil⁹². Em humanos, os experimentos realizados têm demonstrado resultados contraditórios, que vão desde a inexistência do efeito “Randal” até resultados que corroboram a existência e a importância deste ciclo no controle da captação de glicose pelo músculo esquelético durante o exercício^{29,30,37,89,92,98,102}.

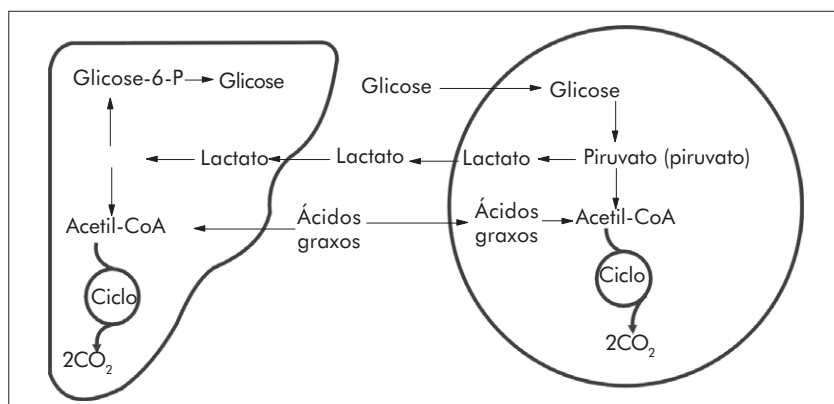


Fig. 3.10 — Ciclo de Cori (ácido graxo/glicose). Adaptado de Brody, T., *Nutritional Biochemistry*, 1994, Academic Press Inc., p. 155.

O lactato, derivado da glicólise, tem sido muito estudado, principalmente no tocante ao seu papel de regulador do metabolismo intermediário, da ventilação e da fadiga. Apesar de ter sido visto, por muitos anos, como um subproduto indesejado das atividades de grande intensidade, o lactato, sabe-se hoje, é importante substrato gliconeogênico hepático^{12,13} e para processos oxidativos no músculo em contração e no músculo cardíaco^{12,13,31}. Embora existam controvérsias sobre os resultados e protocolos utilizados, a proposição do mecanismo de lançadeira do lactato vem ganhando força^{68,81,105}, enquanto a idéia de um vínculo entre baixas concentrações de oxigênio e produção aumentada de lactato perde importância^{12,13,68}. Acredita-se hoje que diversos fatores são capazes de modular a produção de lactato, entre eles, a glicogenólise muscular e conseqüente produção de piruvato, a dieta, o nível de treinamento e as catecolaminas circulantes^{51,103}.

CARBOIDRATO E DESEMPENHO

Em termos de treinamento, sabe-se que atletas apresentam-se, na maior parte das vezes, subnutridos em relação à ingestão de carboidratos, fato que compromete não só seu rendimento durante a prova, como também seu desempenho e período de treinamento. Desta forma, fica evidente a importância da correta reposição dos estoques de carboidratos (na forma de glicogênio) para atletas em geral, uma vez que quedas acentuadas das concentrações musculares do glicogênio levam a quedas no desempenho (intensidade do exercício).

Durante o período de treinamento e em competições que envolvam uma seqüência de dias de trabalho de alta intensidade, sobressai-se a necessidade de uma eficiente recuperação dos estoques de glicogênio pós-atividade física. É sabido que o glicogênio se esgota após duas a três horas de atividade física a 60%-80% do VO_2 máx ou após 15-30 minutos de exercícios intervalados intensos (90%-130% do VO_2 máx), semelhantes à demanda requerida de atletas de esportes coletivos. É senso comum, portanto, que atletas devam aumentar sua ingestão de carboidratos para 70%-80% do total calórico ingerido, o que ajuda, mas não garante total eficiência na reposição das concentrações intramusculares de glicogênio. Para uma ressíntese ideal deve-se levar em conta a taxa de ingestão, o tipo e o período no qual será feita a reposição²⁵.

Atletas submetidos à exaustão apresentam redução nas concentrações intramusculares de glicogênio de até 100mM/kg (de 130mM/kg

para 30mM/kg). Diversos estudos foram realizados para se determinar qual seria a melhor dose de carboidrato a ser dada ao atleta, a fim de se aumentar a taxa de ressíntese de glicogênio, e chegou-se a um consenso por volta de 50g de carboidrato (glicose ou maltose-dextrina) a cada duas horas, manobra capaz de garantir síntese da ordem de 5mM/kg/h, garantindo uma reposição total do glicogênio em até 20 horas. Concentrações maiores, porém, não resultaram em efeito aditivo, o que nos leva a sugerir a existência de um *plateau* na capacidade sintética do complexo enzimático da glicogênio sintetase.

Outra questão importante no tocante à suplementação de carboidratos para atletas diz respeito ao tipo de carboidrato utilizado. Com relação aos dissacarídeos, a sacarose (digerida a uma glicose e uma frutose) tem capacidade semelhante à glicose de induzir aumento da síntese de glicogênio, embora seu índice glicêmico seja da ordem de 0,7 o da glicose. A frutose, porém, apresenta uma capacidade muito baixa de indução de síntese de glicogênio por apresentar índice glicêmico baixo (0,2-0,3 o da glicose) e ser processada lentamente pelo fígado. Desta forma, a frutose, mesmo ingerida em doses altas, o suficiente para provocar diarreia e cólicas intestinais, não consegue aumentar a atividade do complexo glicogênio sintetase em mais de 3mM/kg/h, mostrando-se, portanto, de pouca valia para ser utilizada neste tipo de estratégia. Dietas mistas, porém, podem ser utilizadas sem problema, desde que apresentem índice glicêmico de moderado a alto. Da mesma forma, não se mostrou, até o momento, diferenças significativas entre suplementação à base de alimento sólido ou líquido, à base de carboidratos simples ou compostos, desde que preservados os mesmos índices glicêmicos^{33,50}. Nas Tabelas 3.3, 3.4 e 3.5 aparecem alguns alimentos divididos em função de seus índices glicêmicos.

Outra variável importante na suplementação de carboidratos diz respeito ao tempo de administração desta em relação ao término da atividade física. É digno de nota que imediatamente e até duas horas após o término da atividade física a atividade do complexo glicogênio sintetase chega a 7-8mM/kg/h, índice cerca de 50% maior que o observado no período total de 24 horas, em condições ótimas de disponibilidade de substrato, fazendo, deste período, o ideal para o início do trabalho de suplementação. Embora a capacidade de síntese de glicogênio caia para 5mM/kg/h após duas horas do fim do exercício, a suplementação iniciada precocemente permite maior ganho nas primeiras horas e reduz o tempo para a reposição total. No tocante à for-

Tabela 3.3
Alimentos Compostos Ricos em Carboidratos com Alto Índice Glicêmico

	Porção (g ou ml) p/ 50g CHO	Conteúdo de gordura
Pão francês	201g	2g
Pão integral	120g	3g
Bagel	89g	2g
Arroz integral	196g	1g
Arroz branco	169g	0,5g
Müsli	76g	6g
Batata cozida	254g	—
Uva-passa	78g	—
Banana	260g	1g
Mel	67g	3g
Açúcar	50g	0
Xarope de milho	63g	0
Sol. sacarose 6%	833ml	0
Sol. maltose-dextrina 7,5%	666ml	0
Maltose-dextrina 20%	250ml	0

Adaptado de Coyle, 1995.

Tabela 3.4
Alimentos Compostos Ricos em Carboidratos com Índice Glicêmico Moderado

	Porção (g ou ml) p/ 50g CHO	Conteúdo de gordura
Espaguete	198g	1g
Pão integral	232g	13g
Biscoitos de aveia	79g	15g
Batata frita	100g	40g
Uva-preta	323g	—
Uva-verde	310g	—
Laranja	420-600g	—

Adaptado de Coyle, 1995.

Tabela 3.5		
Alimentos Compostos Ricos em Carboidratos com Índice Glicêmico Baixo		
	Porção (g ou ml) p/ 50g CHO	Conteúdo de gordura
Maçã	400g	—
Suco de maçã	290g	—
Cerejas	420g	—
Pêssegos	450-500g	—
Feijão	485g	2g
Lentilhas	294g	2g
Frutose	50g	0g
Sorvete (cremoso)	202g	13g
Leite integral	1.100ml	40ml
Leite magro	1.000ml	1ml
Iogurte (diet)	800g	8g
Sopa de tomate	734ml	6ml

Adaptado de Coyle, 1995.

ma de administração, poderia parecer, para o leitor, que a suplementação com doses de 50-60g de carboidratos espalhadas pelas 20 horas de recuperação seria a forma ideal de administração. Tal fato, porém, não tem sido verificado experimentalmente. Na verdade, os dados mostram que para um indivíduo de 70kg a suplementação com 10 refeições de 60g de carboidrato durante o dia mostrou o mesmo efeito que a ingestão de 600g de carboidratos divididos em duas grandes refeições, no mesmo período de tempo33,91.

Ainda no tocante à ingestão de carboidratos imediatamente após a atividade, sabe-se que exercício intenso reduz de forma acentuada o apetite; portanto, pode-se, nesta fase, fazer uso de fluidos repositores com concentrações de carboidrato da ordem de 6g/100ml. Estes fluidos, ingeridos no período até duas horas após o exercício, permitem ao atleta diminuir ligeiramente o conteúdo total de carboidratos a ser ingerido caso ele opte por duas ou três refeições no período de recuperação. É importante, porém, considerarmos que estas refeições devem ter cerca de 70% da sua composição na forma de carboidratos,

uma vez que concentrações elevadas de proteínas e ácidos graxos na dieta diminuem o ritmo de esvaziamento gástrico e, portanto, a disponibilidade de carboidratos, assim como provocam a saciedade com maior eficiência³¹.

Outra alternativa em termos de suplementação de carboidratos diz respeito ao aumento da sua concentração no período pré-competição — as dietas de supercompensação. A manipulação mais conhecida é a chamada *glycogen loading*, que envolve treinos de intensidade progressiva nos primeiros quatro dias da última semana de treinamento, acompanhados de uma redução acentuada na ingestão de carboidratos. Há alguns anos, a redução na ingestão de carboidratos era drástica (chegando-se a menos de 100g/dia), porém, hoje sabe-se que reduções para até 250-300g/dia (sempre para indivíduos de 70kg) promovem o mesmo efeito sem os inconvenientes da redução excessiva. Após estes quatro dias, os treinos devem ser reduzidos (até 60 minutos, intensidade moderada — 50% do $\text{VO}_2\text{máx}$) e a ingestão de carboidrato aumentada para 600g/dia. Esta manipulação permite ganhos de até 40% no total do glicogênio acima dos níveis normais do atleta, garantindo, assim, melhor desempenho em exercícios de intensidade média a alta³².

Embora exista consenso sobre a ingestão de grandes quantidades de carboidratos dias antes da competição, o mesmo não ocorre para o dia exato em que esta transcorrerá. Atletas que vão realizar atividades de intensidade moderada e de duração moderada, sem grande compromisso com o rendimento, devem, no período pré-exercício, se alimentar com quantidades moderadas de alimentos ricos em proteínas e ácidos graxos, somente com o intuito de saciar a fome. Atletas, porém, que vão se submeter a esforços de grande magnitude e que têm compromisso com o desempenho, devem buscar, na alimentação pré-exercício, garantir a reposição total do glicogênio muscular, caso esta ainda não tenha sido atingida, recuperar os estoques de glicogênio hepático (consumidos em certa extensão pelo jejum noturno), assim como os estoques de glicose para potencial oxidação e permitir maior oxidação de carboidratos por um tempo de atividade física maior. É importante, porém, lembrar que o aumento na eficiência da utilização de carboidratos durante a atividade física deve ser compatível com os aumentos na quantidade de substrato estocado, assim como também é importante se considerar a capacidade de as refeições ricas em carboidratos no período pré-exercício aumentarem a

insulinemia, resposta capaz de reduzir a mobilização dos estoques de glicogênio muscular. Este efeito da hiperinsulinemia é observado, por exemplo, em atletas que, após jejum noturno ingerem carboidrato uma hora antes de provas de intensidade moderada (65%-70% do $\text{VO}_2\text{máx}$). Com a redução na capacidade e mobilização do glicogênio, advém um quadro de hipoglicemia e, conseqüentemente, fadiga. Ainda nesta situação, o quadro de hiperinsulinemia leva a uma redução na mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo para a circulação e posterior oxidação^{62,63,82}.

Para se contornar este problema têm-se suplementado os atletas até seis a quatro horas antes do período de atividade. Este período permite que a glicemia e a insulinemia retornem a seus valores normais, mesmo após refeições de até 150g de carboidratos com índice glicêmico alto. Esta manipulação, porém, tem sido vista com algum ceticismo, uma vez que alguns autores têm demonstrado que mesmo em intervalos de até duas horas pré-exercício, a hiperinsulinemia e conseqüente hipoglicemia durante o exercício podem ser evitadas se o atleta passar por um período de “aquecimento” suficiente para aumentar a liberação hepática de glicose, capaz de garantir o suprimento para os primeiros momentos de atividade até que, sem mais o estímulo da sobrecarga glicêmica, e sob ação dos mecanismos contra-regulatórios característicos do exercício, a insulinemia sofra redução e permita a utilização dos estoques musculares de glicogênio. Os dados referentes à possível melhora de desempenho promovida por essas dietas são contraditórios, havendo, porém, consenso quanto ao tipo de suplementação a ser utilizada. Refeições mistas, ingeridas até quatro horas antes da atividade física, não apresentaram nenhum efeito no que diz respeito ao rendimento. Já a utilização de compostos ricos em carboidratos (líquidos ou sólidos) tem apresentado boa resposta em termos de desempenho. Como exemplo, podemos citar a ingestão de 312g de maltose-dextrina quatro horas pré-exercício, que promoveu melhoria de 15% no rendimento de ciclistas submetidos à atividade com intensidade de 80% do $\text{VO}_2\text{máx}$, enquanto o mesmo montante de carboidratos quando ingerido na forma de refeição mista não promoveu o mesmo tipo de resposta³³.

Uma terceira estratégia que pode ser utilizada para melhorar o desempenho em atividades carboidrato-dependentes é a ingestão de

repositores durante a prova⁷⁸. Esta estratégia, porém, fica restrita a provas de intensidade moderada e duração prolongada (maiores que uma hora e intensidade entre 60%-80% do VO₂máx). Nestas provas de longa duração, a administração de carboidratos durante o evento postergou a fadiga em até 50 minutos. Este efeito, porém, não se apresentou ligado à manutenção dos estoques de glicogênio muscular, e, provavelmente, foram decorrentes da maior disponibilidade de glicose plasmática para oxidação. Estes resultados indicam que, ao contrário do inicialmente proposto por diversos autores, as concentrações musculares de glicogênio não são fatores determinantes, *per se*, da resistência ao esforço, mas que a ligação entre os dois fenômenos — redução dos estoques de glicogênio muscular e fadiga — deve-se fazer pelo papel importante da metabolização do glicogênio para a manutenção da glicemia.

Desta forma, fica evidente que este tipo de manipulação só apresenta eficiência se utilizada em provas nas quais o consumo de carboidratos provenientes da degradação do glicogênio muscular seja fundamental para o rendimento do atleta. No caso, estaríamos falando de provas com mais de 1,5-2 horas de duração, nas quais a disponibilidade tardia de concentrações elevadas de glicose plasmática garantiriam condições para uma melhor desempenho nas etapas finais da prova (Tabela 3.6).

Tabela 3.6. Volume a Ser Ingerido Para se Conseguir Taxas Determinadas de Absorção de CHO a Partir de Diferentes Soluções de CHO				
Concentração (%)	Volume do fluido para diferentes taxas de absorção			
	30g/h	40g/h	50g/h	60g/h
6	500ml	667ml	833ml	1.000ml
7,5	400ml	533ml	667ml	800ml
10	300ml	400ml	500ml	600ml
20	150ml	200ml	250ml	300ml
50	60ml	80ml	100ml	120ml
75	40ml	53ml	67ml	80ml

A suplementação, neste tipo de prova, deve ser feita, porém, desde o começo da prova, uma vez que devemos considerar o tempo gasto para o carboidrato ingerido estar disponível na circulação. A suplementação feita após o início da fadiga não se mostrou capaz de reverter o quadro. A única ocasião em que a administração de carboidratos após o início da fadiga mostrou-se capaz de postergá-la foi quando esta foi realizada por via endovenosa. A utilização de estratégias diferentes, para a suplementação de carboidratos durante provas de longa duração, permite sugerir como melhor estratégia a ingestão de pequenas quantidades de carboidratos (cerca de 150-200ml de uma solução de carboidrato simples a 5%, à temperatura de 10°C) em intervalos regulares (cerca de 20-30 minutos). A distribuição, porém, deve levar em conta o total de carboidratos que será suplementado, uma vez que a ingestão de soluções com mais de 5% em carboidratos tem se demonstrado prejudicial ao desempenho por aumentar o desconforto gástrico. Outro fato importante a ser ressaltado é o baixo impacto causado pela frutose neste tipo de manipulação, uma vez que este açúcar apresenta baixo índice glicêmico e ainda é capaz de provocar desconforto gastrointestinal em menores concentrações do que os demais carboidratos simples ou compostos.

Ainda em referência à suplementação durante a prova, deve-se considerar a capacidade de esvaziamento gástrico, que para fluidos com até 6%-10% de carboidratos e temperaturas abaixo de 15°C chega a ser de 1.000ml/h. Com base nestes dados, e sabendo-se que a necessidade total de carboidratos para garantir um melhor desempenho em atletas de 70kg (do sexo masculino) é de 30-60g/h, pode-se então traçar um protocolo individualizado de reposição, que não só atenda à demanda de carboidratos como também garanta maior conforto ao atleta.

CONCLUSÃO

Os carboidratos — obtidos a partir da dieta ou produzidos endogenamente, a partir do consumo de aminoácidos e outros metabólitos intermediários — são essenciais para a manutenção da atividade física de alta intensidade superior a 10-15 segundos de duração.

Os estoques endógenos de carboidratos, estocados na forma de glicogênio, são regulados por diversos hormônios, entre os quais des-

tacam-se a insulina e o glucagon, que garantem sua síntese durante o período absorptivo e sua metabolização, nos períodos entre as refeições e durante a atividade física, tanto dos estoques hepáticos quanto dos musculares.

A estrita dependência entre a disponibilidade de carboidratos e a manutenção da intensidade da atividade física serviu como estímulo para que esta área do metabolismo fosse bastante estudada. Destes trabalhos surgiram, então, uma miríade de “dietas” e estratégias para a suplementação de atletas visando o desempenho. Conforme pudemos observar, porém, a despeito desta grande gama de conhecimentos, ainda existe muito espaço para novas descobertas nesta área, assim como também existe a possibilidade de, baseando-nos no conhecimento produzido, gerarmos novas estratégias de suplementação adaptadas às particularidades do atleta e de seu desempenho.

BIBLIOGRAFIA

1. Christensen EH, Hansen O. Arbeitsfahigkeit und ernahrung. Skand Arch Physiol 81:160-171, 1939.
2. Christensen EH, Hansen O. Hypoglykamie, arbeitsfahigkeit und ermudung. Skand Arch Physiol 81:172-179, 1939.
3. Edwards HT, Margaria R, Dill DB. Metabolic rate, blood sugar and the utilization of carbohydrate. Am J Physiol 108:203-209, 1934.
4. Gertz EW, Wisnesky JA, Stanley WC, Neese RA. Myocardial substrate utilization during exercise in humans: dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. J Clin Invest 82:2017-2025, 1988.
5. Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert CW, Sembrowich WL, Shepherd RE, Saltin B. Glycogen depletion patterns in human skeletal muscle fibers during prolonged work. Pflugers Arch 344:1-12, 1973.
6. Watford M. What is the metabolic fate of dietary glucose? TIBS 13:329-334, 1988.
7. Bergstrom J, Hultman E. A study of the glycogen metabolism during exercise in man. Scand J Clin Lab Invest 19:218-228, 1967.
8. Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Diet, muscle glycogen and physical performance. Acta Physiol Scand 71:140-150, 1967.
9. Bergstrom J, Hultman E, Jorfeld L, Pernow B, Wahren J. Effect of nicotinic acid on physical working capacity and on metabolism of muscle glycogen in man. J Appl Physiol 26:170-176, 1969.
10. MacDonald I. In: Alfin-Slater RB, Krichevsky D, eds., Human nutrition, a comprehensive treatise. NY, Plenum, 1980, pp. 97-126.
11. Hargreaves M. Skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise. In: Exercise Metabolism, M. Hargreaves ed., Human Kinetics Publishers Inc., Champaign, 1995, pp. 41-72.

12. Katz A, Sahlin K. Regulation of lactic acid production during exercise. *J Appl Physiol* 65:509-518, 1988.
13. Katz A, Sahlin K. Role of oxygen in regulation of glycolysis and lactate production in human skeletal muscle. *Ex Sport Sci Rev* 18:1-28, 1990.
14. Kjaer M, Kiens B, Hargreaves M, Richter EA. Influence of active muscle mass on glucose homeostasis during exercise in humans. *J Appl Physiol* 71:552-557, 1991.
15. Linder MC. Nutrition and metabolism of carbohydrates. In: M.C. Linder ed., *Nutritional Biochemistry and Metabolism*, Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, 1991, pp. 21-50.
16. McGarry JD, Kuwajima M, Newgard CB, Foster DW. From dietary glucose to liver glycogen: the full circle round. *Annu Rev Nutr* 7:51-59, 1987.
17. Winder WW, Arogyasami J, Ang HT, Thompson KG, Nelson LA, Kelly KP, Han DH. Effects of glucose infusion in exercising rats. *J Appl Physiol* 64:2300-2305, 1988.
18. Wahren, Felig P, Ahlborg G, Jorfeldt L. Glucose metabolism during leg exercise in man. *J Clin Invest* 50:2715-2725, 1971.
19. Goodridge AG. Dietary regulation of gene expression: enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 7:157-168, 1987.
20. Vrana A, Zak A, Kazdova L. *Nutr. Rep. Int.*, 38: 687-694, 1988. Apud Linder, M.C. *Nutrition and metabolism of carbohydrates*. In: Linder MC, ed., *Nutritional Biochemistry and Metabolism*. Norwalk, Connecticut, Appleton 7th ed., 1991.
21. James DE. The mammalian facilitative glucose transporter family. *NIPS* 10:67-71, 1995
22. Greenhaff PL, Soderlund K, Ren JM, Hultman E. Energy metabolism in single human muscle fibres during intermittent contraction with occluded circulation. *J Physiol* 460:443-453, 1993.
23. Stainsby WN, Brooks GA. Control of lactic acid metabolism in contracting muscles and during exercise. *Ex Sport Sci Rev* 18:29-63, 1990.
24. Chasiotis D, Edstrom L, Sahlin K, Hultman E. Activation of glycogen phosphorylase by electrical stimulation of isolated fast-twitch and slow-twitch muscles from rats. *Acta Physiol Scand* 123:43-47, 1985.
25. Chasiotis D, Sahlin K, Hultman E. Regulation of glycogenolysis in human muscle at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 53:708-715, 1982.
26. Chasiotis D, Sahlin K, Hultman E. Regulation of glycogenolysis in human muscle in response to epinephrine infusion. *J Appl Physiol* 54:45-50, 1983.
27. Stanley WC, Connert RJ. Regulation of muscle carbohydrate metabolism during exercise. *FASEB J* 5:2155-2159, 1991.
28. Gross SR, Meyer SE. Regulation of phosphorylase b to a conversion in muscle. *Life Sci* 14:401-414, 1974.
29. Hargreaves M, Costill DL, Coggan A, Fink WJ, Nishibata I. Effect of carbohydrate feedings on muscle glycogen utilization and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 16:219-222, 1984.
30. Ploug T, Wojtaszewski J, Kristiansen S, Hespel P, Galbo H, Richter EA. Glucose transport and transporters in muscle giant vesicles: differential effects of insulin and contractions. *Am J Physiol* 264:E270-E278, 1993.
31. Chasiotis D, Brandt R, Harris RC, Hultman E. Effects of beta-blockade on glycogen metabolism in human subjects during exercise. *Am J Physiol* 245:E166-E170, 1983.

32. Hartling OJ, Trap-Jensen JP. Stimulation of beta-adrenoceptors in the exercising human forearm. *Clin Physiol* 2:363-371, 1982.
33. Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiol Scand* 71:129-139, 1967.
34. Rennie MJ, Holloszy JO. Inhibition of glucose uptake and glycogenolysis by availability of oleate in perfused skeletal muscle. *Biochem J* 168:161-170, 1977.
35. Picton C, Klee CB, Cohen P. The regulation of muscle phosphorylase kinase by calcium ions, calmodulin and troponin C. *Cell Calcium* 2:281-294, 1981.
36. Ploug T, Galbo H, Okhuwa T, Trandum-Jensen J, Vinten J. Kinetics of glucose transport in rat skeletal muscle membrane vesicles: effects of insulin and contractions. *Am J Physiol* 262:E700-E711, 1992.
37. Ahlborg G, Felig P, Hagenfelt L, Hendler R, Wahren J. Substrate turnover during prolonged exercise in man: splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J Clin Invest* 53:1080-1090, 1974.
38. Bagby GJ, Green HJ, Katsuta S, Gollnick PD. Glycogen depletion in exercising rats infused with glucose, lactate or pyruvate. *J Appl Physiol* 45:425-429, 1978.
39. Hargreaves M, Meredith I, Jennings GL. Muscle glycogen and glucose uptake during exercise in humans. *Exp Physiol* 77:641-644, 1992.
40. Wolfe BM, Klein S, Peters EJ, Schimdt BF, Wolfe RR. Effect of elevated free fatty acids on glucose oxidation in normal humans. *Metabolism* 37:323-329, 1988.
41. Aragon JJ, Tornheim K, Lowenstein JM. On a possible role of IMP in the regulation of phosphorylase activity in skeletal muscle. *FEBS Lett* 117:K56-K64, 1980.
42. Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren L. Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans. *Am J Physiol* 251:E65-E70, 1986.
43. Katz A, Sahlin K, Henriksson J. Carbohydrate metabolism in human skeletal muscle during exercise is not regulated by G-1, 6-P2. *J Appl Physiol* 65:487-489, 1988.
44. Sternlich E, Barnard RJ, Grimdicht GK. Exercise and insulin stimulate skeletal muscle glucose transport through different mechanisms. *Am J Physiol* 256:E227-E230, 1989.
45. Ahlborg G, Felig P. Lactate and glucose exchange across the forearm, legs, and splanchnic bed during and after prolonged leg exercise. *J Clin. Invest* 69:45-54, 1982.
46. Spencer MK, Katz A. Role of glycogen in control of glycolysis and IMP formation in human muscle during exercise. *Am J Physiol* 260:E859-E864, 1991.
47. Vukovich MD, Costill D, Hickey MS, Trappe SW, Cole KJ, Fink WJ. Effect of fat emulsion infusion and fat feeding on muscle glycogen utilization during cycle exercise. *J Appl Physiol* 75:1513-1518, 1993.
48. Vollestad NK, Vaage O, Hermansen. Muscle glycogen depletion patterns in type I and subgroups of type II fibres during prolonged severe exercise in man. *Acta Physiol Scand* 122:433-441, 1984.
49. Brooks GA. Current concepts in lactate exchange. *Med Sci Sports Exerc* 23:895-906, 1991.
50. Brooks GA. The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc* 18:360-368, 1986.

51. Carttree GD, Douen AG, Ramlal T, Klip A, Holloszy J. O Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol* 70:1593-1600, 1991.
52. Krogh A, Lindhart J. The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy. *Biochem. J* 14:290-363, 1920.
53. Widrick JJ, Costill DL, Fink WJ, Hickey MS, McConnell GK, Tanaka H. Carbohydrate feedings and exercise performance: influence of muscle glycogen concentration. *J Appl Physiol* 74:2998-3005, 1993.
54. Sherman WM, Costill DL, Fink WJ, Miler JM. The effect of exercise and diet manipulation on muscle glycogen and its subsequent utilization during performance. *Int J Sports Med* 2:114-118, 1981.
55. Spriet LL. Anaerobic metabolism during high-intensity exercise. In: *Exercise Metabolism*, M. Hargreaves ed., Human Kinetics Publishers Inc., Champaign, 1995, pp. 1-40.
56. Saltin B, Karlsson J. Muscle glycogen utilization during work of different intensities. In: Saltin B, Pernow B, eds., *Muscle metabolism during exercise*. Plenum Press, NY, 1971, pp. 289-299.

Capítulo 4

Lipídios

Marília Cerqueira Leite Seelaender
Mônica Aparecida Belmonte

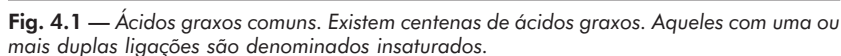
***“As pessoas podem ser induzidas a ingerir qualquer coisa,
desde que esta esteja devidamente temperada com
lisonja”***

Molière

Os lipídios representam a maior forma de reserva energética do organismo, além de desempenharem importante papel estrutural como componentes das membranas biológicas. Ao contrário do glicogênio, seu armazenamento não está associado à presença de moléculas de água, que aumentam significativamente o volume e o peso do depósito. Além disso, a energia contida em um grama de gordura (9kcal) equivale a mais que o dobro daquela presente na mesma quantidade de carboidrato (4kcal). Um kg de tecido adiposo, por exemplo, é suficiente para manter um indivíduo correndo por 10h a 20 h a dois terços da sua capacidade aeróbica máxima. A corrida de esqui *cross-country*, que exercita grande parte dos maiores grupamentos musculares do corpo, ilustra bem essa alta capacidade energética das reservas do tecido adiposo. A *vasaloppet*, corrida desta modalidade que atinge 90km/h utilizaria cerca de 1kg de gordura, se apenas esse substrato fosse utilizado¹.

No organismo, os lipídios estão presentes sob diversas formas, combinados ou não a outros compostos. Existem assim, por exemplo, sob a forma de ácidos graxos não-esterificados, também denominados ácidos graxos livres (AGL); triacilgliceróis; fosfolipídios; glicolipídios; esteróides (como o colesterol); e poliisoprenóides.

Os ácidos graxos constituem o principal substrato para o músculo em repouso e durante o exercício de intensidade baixa a submáxima². A molécula de ácido graxo apresenta duas regiões



Quando a molécula apresenta menos de seis carbonos, adota-se a denominação “ácido graxo de cadeia curta” (AGCC); quando estão presentes entre seis e 12 carbonos, “ácido graxo de cadeia média” (AGCM); e, finalmente, quando a molécula se compõe de mais de 12 carbonos, “ácido graxo de cadeia longa” (AGCL) e “ácidos graxos de cadeia muito longa” (AGCML), com mais de 20 carbonos. Os ácidos graxos saturados são aqueles que não apresentam dupla ligação entre os átomos de carbono, em contraste com os insaturados e poliinsaturados, que apresentam uma ou mais ligações duplas, respectivamente. Ainda, se pode classificar os ácidos graxos poliinsaturados de acordo com a posição da primeira insaturação, a partir da terminação metila. Assim, temos, por exemplo, os ácidos graxos poliinsaturados do tipo n-3, como o ácido eicosapentaenóico, presente no óleo de peixe, que apresentam a primeira dupla ligação entre os carbonos 3 e 4 e os n-9 (presentes em abundância no óleo de oliva), cuja primeira insaturação incide sobre os carbonos 9 e 10. No organismo, os ácidos graxos se apresentam, em maior parte, associados ao glicerol, formando triacilgliceróis (TAG) (Fig. 4.2) ou fosfolipídios (FL) (Fig. 4.3). No primeiro caso, três moléculas de ácidos graxos ligam-se aos grupos -OH da molécula de glicerol; no segundo, são duas as moléculas de ácidos graxos ligadas ao glicerol, que têm seu terceiro grupamento -OH ligado ao ácido fosfórico.

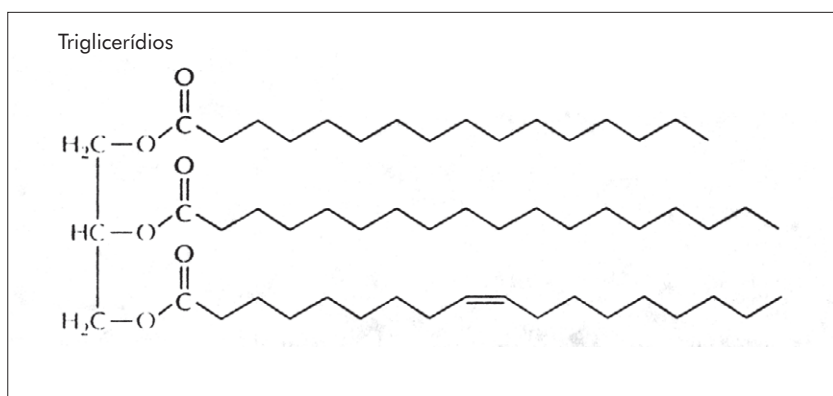


Fig. 4.2 — Os ácidos graxos são armazenados como reserva energética através de uma ligação éster com o glicerol, formando triacilgliceróis.

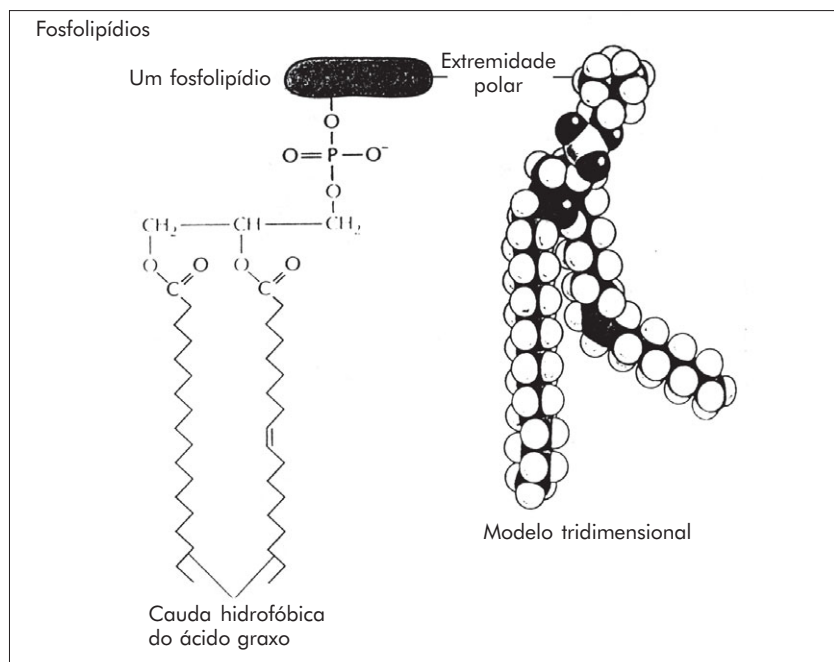


Fig. 4.3 — Principais constituintes das membranas celulares.

DIGESTÃO E ABSORÇÃO

Os ácidos graxos podem ser obtidos a partir da dieta, das reservas presentes no tecido adiposo ou, ainda, da síntese *de novo*. Cerca de 30% do total calórico de nossa ingestão diária é representado por ácidos graxos que compõem TAG e FL, sendo o TAG mais representativo (os FL representam cerca de 2% da ingestão de gordura, segundo Borgstrom³. Destes, a maior parte está representada por ácidos graxos de cadeia longa. A Tabela 4.1 ilustra a composição média do ácido graxo presente no TAG das gorduras mais consumidas na dieta padrão humana. Para que a energia contida no TAG ingerido esteja disponível para o organismo, são necessárias várias etapas que abrangem absorção, digestão, transporte e metabolização. A digestão do TAG envolve a ação de lipases, lingual e pancreática, e da bile⁴. O tamanho do AG do TAG determina a rapidez da digestão. Os TGCM (triacilglicerol de cadeia média — presentes no leite e óleo de coco, entre outros), por

exemplo, são mais hidrossolúveis e, portanto, mais suscetíveis à ação das lipases⁵. Ainda segundo Greenberg e col.⁵, os AGCM requerem menor quantidade de bile para solubilização. Seu consumo irrestrito, contudo, apresenta uma série de contra-indicações que serão discutidas mais adiante.

Tabela 4.1 Distribuição Percentual dos Grupos de Ácidos Graxos em Algumas Gorduras¹⁷			
Gordura	Distribuição percentual de ácidos graxos		
	Saturada	Monoinsaturada	Poliinsaturada
Manteiga	63	31	3
Toucinho	42	48	10
Óleos de: Coco	92	6	2
Cacau	61	34	3
Palma	50	40	10
Algodão	25	20	55
Oliva	17	72	11
Soja	15	24	61
Milho	13	28	59
Girassol	12	19	69
Açafrão	9	13	78

Os AG são absorvidos na forma de monômeros livres de AG e 2-monotricerol⁴, e sua absorção se dá principalmente no intestino delgado proximal⁶. Com quantidades crescentes de gordura ingeridas, a absorção é completada mais distalmente no intestino delgado⁴. Os lipídios absorvidos (AG, 2-monoglicerídeos, liso FL, FL-colesterol) são transportados na forma hidrossolúvel do intestino para os demais órgãos. Os AG com cadeia menor que 12 carbonos seguem diretamente para o fígado através da circulação portal, ligados à albumina. Há, con-

tudo, uma pequena porção do AGCM que sofre conversão a AGCL e esterificação com glicerol, formando TAG⁷. Uma vez absorvidos, os AGCL (e o colesterol) são reesterificados no enterócito e combinados a proteínas denominadas apolipoproteínas, formando, ainda no epitélio intestinal, macroagregados moleculares, os quilomicra e as VLDL (lipoproteínas de densidade muito baixa), solúveis em meio aquoso, que são lançados na circulação linfática mesentérica^{4,8}, atingindo a circulação sistêmica via ducto torácico. São então captadas pelo fígado, tecido adiposo e músculos.

METABOLISMO

O AG proveniente da dieta ou de processos sintéticos endógenos, a partir de aminoácidos e carboidratos que, no homem, se dão principalmente no fígado⁴, ou, ainda, do TAG armazenado, uma vez captado pela célula, pode seguir diferentes destinos metabólicos: basicamente reesterificação, quando o FL formado poderá ser incorporado às membranas celulares e o TAG, armazenado na forma de gotículas lipídicas; ou oxidação. Para que a energia contida no AG possa ser utilizada, é necessária a presença de oxigênio. A maioria das cadeias de AG contém um número par de carbonos. Desta forma, um AGCL é convertido a várias unidades de dois carbonos (acetato), num processo denominado β -oxidação, originando acetil CoA, que pode então ser oxidado através do ciclo de Krebs e da cadeia de transporte de elétrons no compartimento intramitocondrial. A oxidação de AG produz mais energia por átomo de carbono do que aquela a partir de outras fontes, como glicose ou aminoácidos.

ORIGEM DO ÁCIDO GRAXO CONSUMIDO PELO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Temos, assim, que o músculo esquelético pode captar os ácidos graxos necessários para a manutenção de seu metabolismo, durante o repouso ou durante a atividade física prolongada, diretamente de quilomicra e VLDL de origem intestinal, contendo, portanto, AG de origem exógena. Contudo, essa não é, de maneira alguma, a única fonte deste tipo de substrato para a musculatura. Os lipídios que servirão de combustível para o músculo podem também ser de origem hepática,

provenientes da síntese *de novo* a partir de acetil-CoA derivado da via glicolítica, ou da captação de AG, provenientes da lipólise (quebra de TAG) no tecido adiposo, ou, finalmente, captados a partir de remanescentes de outras classes de lipoproteínas e dos quilomicra e VLDL intestinal. Estes AG são “empacotados” no fígado com apolipoproteínas, formando a VLDL hepática. Tais partículas seguem então para a circulação sistêmica, dando origem às outras classes de lipoproteínas, à medida que transferem seus elementos aos tecidos periféricos e trocam componentes com as lipoproteínas já em circulação⁸. Para que o músculo possa utilizar os AG contidos no TAG associado à lipoproteína, faz-se necessária a ação enzimática da lipase lipoprotéica (LLP), enzima presente no endotélio adjacente ao tecido, cuja atividade é afetada por diversos fatores circulantes^{9,10}. Ainda, o tecido muscular pode utilizar os AGL oriundos dos depósitos de tecido adiposo branco¹¹, liberados após lipólise (no tecido adiposo os AG estão armazenados como TAG) e carreados pela albumina no sangue¹². Mais recentemente, mostrou-se que o músculo esquelético pode também utilizar TAG contido em depósitos intramusculares^{13,14}. Outros substratos derivados dos AG que podem ser oxidados pelo músculo, são os corpos cetônicos, acetoacetato e β -hidroxibutirato, sintetizados pelo fígado quando a β -oxidação excede os requerimentos energéticos do órgão.

Os vários passos necessários para a utilização do AG pela fibra muscular, seriam então, resumidamente: 1) ativação da lipólise, para que haja conversão do TAG estocado ou presente nas lipoproteínas em AG e glicerol; 2) transporte do AG (se proveniente do tecido adiposo); 3) captação do AG pela célula; 4) ligação do AG a proteínas ligadoras de ácidos graxos citoplasmáticas (FABP, *fatty acid binding proteins*); 5) ativação (formação do acil CoA); 6) transporte do acil CoA para o interior da mitocôndria, catalisado pelo complexo carnitina palmitoil transferase, num passo dependente de carnitina; e 7) oxidação.

MODIFICAÇÕES NO METABOLISMO LIPÍDICO DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

Como o uso de lipídios como fonte energética requer oxigênio, ele passa a depender da duração e intensidade do exercício¹⁵. Desta forma, esse tipo de substrato é utilizado primordialmente durante o repouso e no exercício de resistência (Fushiki e col., 1995), de intensidade baixa a submáxima, inferior a 70% $\text{VO}_{2\text{máx}}$, sustentado principalmente

pelas fibras de contração lenta¹⁶. A importância desta fonte de energia cresce então com a gradual redução dos outros tipos de substrato, notadamente carboidratos, à medida que a atividade física se prolonga. Ahlborg e col.¹¹ já haviam demonstrado que os AG plasmáticos passavam de uma contribuição de cerca de 37% da taxa de oxidação total após 40 min de exercício para 62% após 240 min em ciclistas não submetidos a treinamento, exercitando-se a 30% do $\text{VO}_2\text{máx}$. Randle e col. (1963) propuseram uma hipótese na qual o aumento da oxidação de AG, resultando no aumento da razão mitocondrial acetilCoA/CoA, suprimiria direta e indiretamente a atividade de algumas enzimas envolvidas na quebra de glicólise. Tal fato acarretaria a inibição da glicólise e do transporte de glicose, reduzindo a utilização de carboidrato pelo músculo em atividade. Contrariamente, estudos mais recentes (Carlson e col.¹⁷, Sidossis & Wolfe, 1996) mostram que, na verdade, a disponibilidade de glicose seria o fator determinante do tipo de substrato utilizado, regulando o metabolismo de AGL. Assim, um aumento de fluxo pelas vias de quebra da glicose promoveria a inibição da oxidação de AG no nível celular. Esse efeito da glicose seria decorrência direta da concentração plasmática do carboidrato, e não de alterações hormonais a ela correlacionadas¹⁷, ou, ainda, do conteúdo de glicogênio da fibra¹⁸. Sidossis & Wolfe (1996) sugerem que o aumento da captação de glicose está relacionado à inibição do transporte mitocondrial de AG. Cabe ainda salientar que a utilização de AG em detrimento da glicose encontra-se exacerbada em indivíduos treinados¹⁸.

LIPÓLISE DO TRIACILGLICEROL ARMAZENADO EM ADIPÓCITOS PERIFÉRICOS

A lipólise no tecido adiposo periférico (TA) durante o exercício é mediada em grande parte pela estimulação dos receptores β -adrenérgicos²⁰. O exercício induz aumento na atividade do sistema nervoso simpático e liberação de catecolaminas²¹, reflexos que, no exercício de maior intensidade ou mais prolongado, aliam-se à redução da concentração de insulina circulante (este hormônio aparentemente inativa a lipase hormônio-sensível, enzima responsável pela quebra do TAG no tecido adiposo e, ainda, reduz a resposta β -adrenérgica) (Mendenhall e col., 1984; Arner, 1995). Além disso, a sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos é aumentada pelo próprio exercício, como demonstrado em estudos *in vitro*²². Estudos *in vivo* sugerem que esse efeito possa ocorrer apenas no início da atividade²³.

A lipólise não sofre incremento com o aumento da intensidade do exercício físico realizado, ainda que haja grande incremento na concentração de catecolamina circulante, conforme demonstram estudos

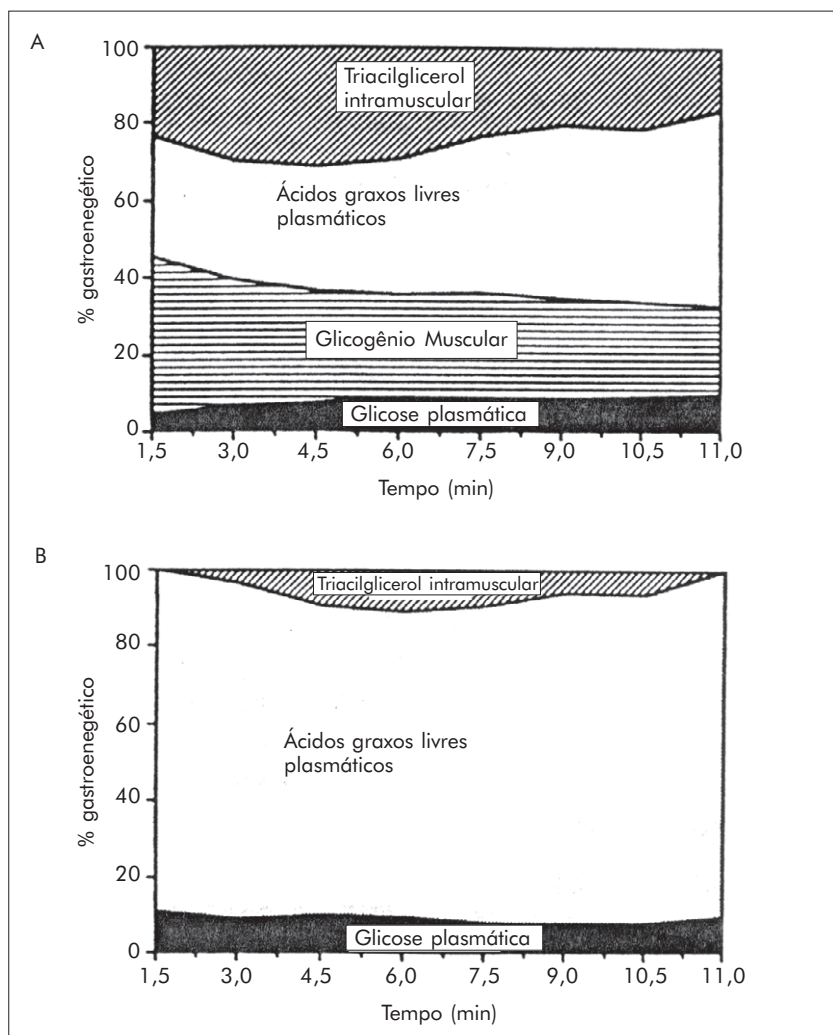


Fig. 4.4 — Contribuição relativa dos substratos plasmáticos e intramusculares para a produção de energia durante 120 minutos de exercício a 25% $\text{VO}_2\text{máx}$ (B) e 65% $\text{VO}_2\text{máx}$ (A). — triacilglicerol intramuscular — ácidos graxos plasmáticos— glicogênio muscular — glicose plasmática¹⁹.

realizados em humanos exercitando-se em bicicleta ergométrica em diferentes intensidades de esforço¹⁹. Ainda que a lipólise no tecido adiposo não decresça com o aumento da intensidade do esforço, há redução da concentração plasmática de AGL relacionada, segundo Romijn e col.¹⁹, à redução do fluxo sanguíneo no tecido adiposo, comprovada por Smolander e col.²⁴, e possível limitação da capacidade carreadora da albumina²⁵. Desta forma, o AG fica retido no tecido adiposo durante o exercício e é liberado ao seu término²⁶. Ainda, a acidose láctica, característica do esforço de alta intensidade, age inibindo a lipólise²⁰. A resposta lipolítica ao exercício é dependente do sexo e idade do indivíduo. Assim, mulheres têm resposta mais acentuada ao exercício submáximo, exacerbada no tecido adiposo abdominal²⁰ e pessoas idosas demonstram resposta menos acentuada²⁷.

EFEITO DO TREINAMENTO

Com o treinamento de resistência há aumento da contribuição dos AGL no metabolismo oxidativo²⁸. Foi também demonstrado que os adipócitos de indivíduos treinados (exercício a 65% $\text{VO}_2\text{máx}$) apresentam resposta aumentada ao efeito lipolítico da adrenalina²⁹ e que o fluxo sanguíneo no tecido adiposo está aumentado nos mesmos³⁰.

LIPÓLISE DO TRIACILGLICEROL INTRAMUSCULAR

Turcotte e col.¹⁸ sugerem que a utilização de TAG de origem intramuscular aumenta quando a disponibilidade de carboidratos está marcadamente reduzida. O mesmo se observa em relação à intensidade do exercício, como demonstrado por Romijn e col.¹⁹, que estudaram homens realizando esforço na faixa de 25% (baixa intensidade) a 55%-75% (intensidade moderada) do $\text{VO}_2\text{máx}$. Inicialmente, a proporção representada pelo AGL na oxidação é superior, mas na atividade de intensidade moderada, as duas fontes contribuem equitativamente (Fig. 4.4). Como não ocorre aumento da contribuição do TAG intramuscular em intensidades de esforço mais altas, os autores sugerem que a estimulação da lipólise pelas catecolaminas no músculo requer concentrações altas destes hormônios, próximas da máxima.

EFEITO DO TREINAMENTO

O treinamento de resistência aumenta a utilização do TAG intramuscular³¹. Há também, aparentemente, aumento da sensibilidade

de da lipase hormônio sensível tipo L intramuscular pelas catecolaminas³². O aumento do conteúdo de TAG intramuscular, obtido mediante treinamento, seria útil à medida que permitiria o resguardo do glicogênio e, desta maneira, prolongaria o tempo para a fadiga. Entretanto, os estudos realizados até o presente mostram resultados contraditórios e não comprovam de forma definitiva aumento do depósito intramuscular frente ao treinamento¹³.

UTILIZAÇÃO DO TRIACILGLICEROL ASSOCIADO A LIPOPROTEÍNAS

Até há pouco tempo acreditava-se que a contribuição do TAG associado a lipoproteínas (LP-TAG) era insignificante¹³. Contudo, sabe-se que o músculo é provavelmente o maior sítio de captação de TAG plasmático em humanos (Rossner, 1974), e o perfil das LP é grandemente alterado pelo exercício, que é preconizado na prevenção das doenças vasculares³³. A atividade da LLP aumenta já com uma sessão única de exercício e há nítida redução do LP-TAG, que pode persistir pelo período de um a cinco dias¹³. A alteração na atividade da LLP pode estar relacionada com fatores hormonais e variação na concentração plasmática de substratos durante o exercício, ou ainda com a própria contração muscular, por regulação possivelmente pré-translacional³⁴.

EFEITO DO TREINAMENTO

O treinamento de resistência induz aumento da atividade da LLP (Nikkilä, 1987) e alterações significativas no perfil de LP plasmáticas³³. Da mesma forma, o “detreinamento” causa redução da atividade dessa enzima no músculo³⁵. Até mesmo o treinamento de força tem o potencial de evocar pequenas modificações no perfil de LP plasmático, desde que em quantidade suficiente³⁶.

CAPTAÇÃO, TRANSPORTE INTRACITOPLASMÁTICO, TRANSPORTE MITOCONDRIAL E OXIDAÇÃO — EFEITOS DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA

O treinamento está associado ao aumento da capacidade do músculo em oxidar AG³⁷. Em altas concentrações plasmáticas de

AGL, a captação do substrato pela perna treinada em comparação à perna não treinada do mesmo indivíduo é maior, indicando uma possível alteração no transporte de AG através da membrana plasmática em decorrência do protocolo de treinamento²⁸. A permeabilidade da membrana aos AG segue cinética de saturação, uma característica indicativa da presença de transportadores para AGCL³⁸. A concentração de FABP também está aumentada no músculo cronicamente estimulado³⁹, acarretando maior capacidade de translocação do AG intracelularmente. Há aumento da densidade mitocondrial e aumento do transporte de AGCL para o interior da organela¹³. Ainda, ocorre nítido incremento das enzimas da β -oxidação, do ciclo do ácido tricarboxílico e os componentes da cadeia de transporte de elétrons^{40,41}. Tais adaptações são mais marcadas no treinamento prolongado vigoroso⁴².

LIPÍDIOS NA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL E NO EXERCÍCIO FÍSICO

ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA LONGA

A estreita associação entre o exercício de resistência e a capacidade de utilização de AG sugere que a suplementação lipídica na dieta possa aumentar a capacidade oxidativa no músculo esquelético. Existe, entretanto, muita controvérsia a este respeito. Enquanto diversos estudos demonstram que a referida suplementação não apresenta efeito relevante sobre esse parâmetro⁴³, outros indicam um aumento do desempenho em ratos, humanos e cães, após a suplementação com dietas de alto teor lipídico⁴⁴. Neste último caso, os vários autores verificaram um efeito mais acentuado da dieta lipídica (DRL — dieta rica em lipídios) em relação à suplementação com carboidratos. Os lipídios, presentes na DRL podem ter três diferentes destinos, ainda segundo revisão de Ayre & Hulbert⁴⁴: ser oxidados imediatamente, fornecendo energia; ser armazenados, para uso posterior; ou, ainda, ser incorporados às membranas. Qualitativamente, a proporção de AG poliinsaturados, por exemplo, altera marcadamente a composição dos fosfolipídios na fibra muscular, e a deficiência de ácidos graxos essenciais afeta a função muscular em ratos, diminuindo o desempenho⁴⁴.

Nemeth e col.⁴⁵ demonstraram que a DRL pode modificar o metabolismo lipídico em três diferentes tipos de músculo de ratos recém-

nascidos e adultos, induzindo, já após uma semana, aumento marcado nas enzimas da β -oxidação, incremento do fluxo através do ciclo de Krebs e redução na atividade da fosfofruto quinase, enzima da via glicolítica. O conteúdo e o tipo de lipídios na dieta afetam sabidamente a captação de glicose pelas células. As DRL estão relacionadas à diminuição da tolerância à glicose e redução da sensibilidade à insulina no organismo⁴⁶. A suplementação rica em lipídios está associada à translocação normal com ativação reduzida dos transportadores de glicose no músculo⁴⁷. Outros autores⁴⁸ relatam, ainda, que há redução na transcrição para GLUT-4, sendo que a expressão gênica do receptor para insulina não está alterada. Além disso, o transporte de glicose estimulado pela insulina parece ser afetado pelo tipo de gordura ingerida⁴⁶.

O aumento de desempenho associado às DRL pode estar relacionado ao aumento da disponibilidade de AG e às adaptações do músculo, incrementando sua capacidade de utilização de AG e, desta forma, reduzindo o consumo de glicogênio e retardando a instalação da fadiga. O tratamento (parenteral) com Intralipid (emulsão com 90% de AG insaturados) e heparina (que libera a LLP do endotélio) aumenta significativamente os níveis de AGL circulante⁴⁹. Muitos autores relatam redução na utilização do glicogênio após administração de DRL (Simi e col., 1991 e Vukovich e col.⁴⁹), enquanto outros não verificaram alteração no uso deste substrato após a suplementação (Hargreaves e col., 1991 e Liu e col.⁵⁰). Romijn e col. (1995), entretanto, apontam para o fato de que a concentração de AG plasmática só será inferior à capacidade de oxidação deste substrato pelo músculo durante o exercício de alta intensidade ($< 70\% \text{ VO}_2\text{máx}$), quando há redução significativa deste parâmetro (de 0,6mM, em condições de jejum, para 0,2mM a 0,3mM). Assim, nestas condições, a infusão de Intralipid e heparina, gerando um aumento da concentração de AGL para 1mM, resulta numa maior preservação dos depósitos de glicogênio intramusculares. Contudo, a oxidação do lipídio administrado não chega àquele valor observado durante o exercício moderado, indicando que outros fatores, além da disponibilidade de AGL, influenciam a oxidação lipídica no exercício a 85% da $\text{VO}_2\text{máx}$.

Lapachet e col.⁵¹ utilizaram uma DRL (79% do valor calórico total ingerido) em associação com suplementação com carboidratos três dias antes do esforço exaustivo em ratos submetidos ao treinamento em esteira por oito semanas. Os resultados demonstraram que essa estra-

tégia foi capaz de aumentar o tempo para instalação da fadiga, reduzindo a utilização de glicogênio pelas fibras musculares. Os autores ressaltam, no entanto, que há uma estreita relação entre a suplementação com a DRL e o aumento da deposição de gordura no tecido adiposo dos animais estudados, e comentam que o consumo prolongado de dietas ricas em lipídios está associado à instalação de vários quadros patológicos.

ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA MÉDIA

Os AGCM são muito mais solúveis que os de cadeia longa, fato que facilita a ação da lipase, requerendo menor quantidade de sais biliares. O AGCM não é reesterificado no enterócito, e é transportado diretamente através da circulação portal, mais rápida que a linfática, ligado à albumina e não requer carnitina para permear a mitocôndria (revisão de Linscheer & Vergroesen⁴ e Fushiki e col., 1994). Além disso, são mais prontamente oxidados que os AGCL e não se acumulam no tecido adiposo. Altas concentrações de glicose não diminuem a oxidação desse substrato como fazem com a de AGCL (Fushiki e col., 1994). Há, no entanto, desvantagens no consumo de altas quantidades deste tipo de AG, ainda segundo a revisão de Linscheer & Vergroesen⁴), que promovem cetose e, quando não ligados à albumina, podem atravessar a barreira hematoencefálica e induzir o coma.

Em estudos em que foram testadas dietas ricas em AGCM comprovou-se sua alta disponibilidade metabólica (cerca de 70% do AG ingerido foi oxidado⁵²), tendo sido observado um indesejável aumento na concentração de lactato após a dieta. Foi ainda relatado um aumento de desempenho (atribuído à indução de enzimas mitocondriais) em ratos submetidos a um protocolo de natação (Fushiki e cols., 1994) após duas semanas de suplementação (dose g/kg). Outros autores⁵³ relatam ausência de efeito da suplementação sobre o conteúdo de glicogênio muscular, mesmo quando a quantidade máxima tolerada (29g-30g) desse substrato foi ministrada por três dias, em conjunto ou não com carboidratos (quando então não há inibição do esvaziamento gástrico), a humanos pedalando a 50% da VO₂máx.

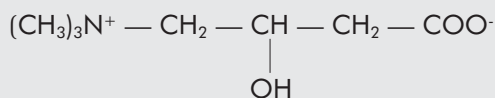
O benefício da suplementação com dietas ricas em lipídios ou a infusão de emulsões lipídicas como o Intralipid para o desempenho não está ainda, portanto, bem estabelecido, uma vez que são reporta-

dos resultados bastante controvertidos. Apesar de haver implemento de alguns parâmetros quando da suplementação, existem vários argumentos para contra-indicá-la, como a forte associação do excesso de gordura com diversas patologias. Cabe ao profissional pesar os prejuízos e benefícios advindos de tal prática e utilizá-la com a cautela necessária.

SUPLEMENTAÇÃO COM CARNITINA E UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA LONGA

A carnitina foi descoberta no início deste século, por Gulewich & Krimberg⁵⁴, e duas décadas depois sua estrutura química foi determinada. Foi somente na década de 1950 que esse composto foi reconhecido como um nutriente essencial para uma espécie de verme (*Tenebrio molitor*)⁵⁵. Nessa época, a carnitina era conhecida também como vitamina B_T. Foi quando então Friendman & Fraenkel⁵⁶ estudaram seu metabolismo e Fritz⁵⁷ mostrou que a carnitina estimulava a oxidação de ácidos graxos no homogenato de fígado. Estes estudos levaram à descoberta de que a carnitina carrega ácidos graxos ativados através da membrana mitocondrial⁵⁵.

A L-carnitina é uma amina quaternária (ácido butírico β-hidroxi-γ-trimetil-amina) presente na maioria dos tecidos dos mamíferos, de peso molecular 161,2:



Ela é sintetizada no organismo a partir de dois aminoácidos essenciais: lisina e metionina. Além deles, ascorbato, niacina e vitamina B₆, assim como ferro reduzido são necessários para sua síntese, que, em humanos, ocorre principalmente no fígado e rim. Na verdade, tanto fígado, rim, coração e músculo esquelético humanos convertem trimetil lisina originada da digestão intestinal de proteínas e/ou de um passo de metilação da lisina livre para γ-butirotetina, mas apenas fígado, rim e cérebro convertem esse composto em carnitina. Os tecidos como o músculo esquelético e o miocárdio, que dependem da oxida-

ção de ácidos graxos e requerem carnitina, são altamente dependentes do transporte de carnitina dos principais sítios de síntese⁵⁵. A concentração total de carnitina no músculo humano, que representa o reservatório onde estão concentrado mais de 90% da carnitina corporal, é resistente a mudanças induzidas pelo exercício de alta intensidade e resistência⁵⁸.

A concentração de carnitina varia segundo a espécie em diferentes tecidos. No músculo, por exemplo, pode variar entre 1mM em ratos, a 3-4mM em humanos e atinge valores ainda maiores em ruminantes. A concentração de carnitina plasmática total em humanos em repouso varia de 41,3mM a 64,3mM, sendo que a carnitina livre representa entre 70% e 85% do total. Da fração de carnitina esterificada, no repouso, cerca de 40%-50% está na forma acetilada. O total de carnitina estocada num indivíduo adulto, em média (30kg de massa muscular), pode ser estimado em 20g-25g. A excreção diária de carnitina é de 100 μ mol a 300 μ mol ou 15mg-50mg⁵⁵.

Em geral, a quantidade de carnitina encontrada em alimentos de origem vegetal é menor do que aquela encontrada nos de origem animal. Ela aparece nos alimentos na forma de carnitina livre e ésteres de ácidos graxos de cadeias longa e curta de carnitina. A carnitina é absorvida pelo intestino delgado tanto por um processo ativo sódio-dependente como por um processo passivo. Em um indivíduo normal, a perda de carnitina se dá quase exclusivamente por excreção renal. A questão de se a carnitina endógena é suficiente para a necessidade diária ainda é discutível, e sugere-se que uma ingestão diária de carnitina seria útil para prevenir possível deficiência do aminoácido no músculo.

A concentração de carnitina livre em humanos depende da dieta, do sexo e da idade. Sabe-se que pessoas mais velhas sofrem uma redução na excreção de carnitina⁵⁵. O metabolismo da carnitina também parece estar relacionado à atividade física. Suzuki⁵⁶ (*apud*) mostrou que houve aumento na excreção de carnitina pela urina em três estudantes de educação física depois da realização de um exercício intenso de corrida.

A concentração de carnitina num dado sítio é resultado de vários processos metabólicos, incluindo a captação e a síntese de carnitina, seu transporte para dentro e para fora do tecido e sua eliminação. Pelo fato de muitos tecidos possuírem uma concentração de carnitina

maior do que a concentração plasmática, depreende-se que uma captação ativa está acontecendo. De acordo com Brooks & McIntosh⁵⁹, o tempo de circulação da carnitina é menor para o rim e o fígado (0,4h e 1,3h, respectivamente) do que para o músculo esquelético (105h) e para o cérebro (220h). A taxa máxima de captação da L-carnitina pelo músculo esquelético é três vezes menor do que para o fígado. A L-carnitina é captada por um sistema de transporte ativo mediado por carreadores. A afinidade parece ser maior para o músculo vermelho do que para o branco, possivelmente uma decorrência do grande volume de densidade mitocondrial no primeiro.

A L-carnitina é importante na regulação do metabolismo e proporciona o uso mais eficiente dos AGCL⁶⁰, modulando também o metabolismo da coenzima A (CoA)⁶¹ e a cetogênese. Melhora também o metabolismo nitrogenado, estimulando a oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada no músculo⁶².

O isômero D-carnitina, apesar de ser captado com menor eficiência, é eliminado do organismo mais rapidamente⁵⁵. A suplementação de níveis altos de D-carnitina causa depleção de seu isômero biologicamente ativo, a L-carnitina, no músculo cardíaco e esquelético, proporcionando uma técnica útil para os estudos das consequências fisiológicas e bioquímicas da deficiência de carnitina⁶¹.

Nos tecidos de mamíferos, o transporte de ácidos graxos de cadeia longa para a matriz da mitocôndria é realizado através de uma etapa dependente desta amina^{63,64}. Três componentes enzimáticos estão envolvidos: carnitina palmitoil transferase I (CPT I), carnitina palmitoil transferase II (CPT II) e carnitina acilcarnitina translocase⁶⁵. Após ativação pela acil-CoA sintetase, gerando acil-CoA, o ácido graxo de cadeia longa é transesterificado à acilcarnitina através da ação catalítica da carnitina palmitoiltransferase I. A carnitina-acilcarnitina translocase age sequencialmente, transferindo o complexo carnitina-acil CoA para a segunda carnitina palmitoil transferase que, então, regenera a carnitina e o acil-CoA graxo⁶⁶. A CPT I hepática encontra-se firmemente ligada à face interna da membrana mitocondrial externa⁶⁷, enquanto que a CPT II liga-se à face interna da membrana mitocondrial interna⁶⁸. CPT I e II são proteínas distintas, sintetizadas a partir de RNAm específicos^{69,70}. A CPT I está sujeita à inibição promovida por diversos fatores, como malonil-CoA⁶⁷. A inibição por malonil-CoA representa uma das formas de regular, em condições fisiológicas ou patológicas, a atividade da CPT I e, portanto, a oxidação de ácidos

graxos⁷¹. CPT I e II têm propriedades cinéticas distintas, com valores de Km diferentes⁷². Quando a CPT I de diferentes tecidos é comparada, verifica-se que, para uma mesma espécie, a enzima hepática tem maior peso molecular que a forma muscular e cardíaca. Ocorrem diferentes isoformas no organismo, relacionadas à sensibilidade distinta ao malonil-CoA⁷³.

Aceita-se presentemente que a CPT I representa o principal sítio de controle da oxidação de ácidos graxos⁷³. Três mecanismos de regulação são descritos para essa enzima: a) mudanças na atividade máxima da enzima; b) variação da concentração de malonil-CoA; c) alteração na sensibilidade da enzima à inibição por malonil-CoA⁷⁴. As propriedades cinéticas e regulatórias da CPT I mudam conforme o estado nutricional e o quadro hormonal do animal^{75,76}. Durante o jejum, por exemplo, há marcado aumento da atividade da CPT I, que se reduz após a ingestão de alimento, verificando-se uma mudança da ordem de 2,5 vezes na atividade da enzima, em função de modificações na sensibilidade ao malonil-CoA⁷⁴. Thumelin e col.⁷⁴ não observaram, contudo, alteração da atividade da CPT II sob as mesmas circunstâncias. A insulina^{77,78}, o glucagon⁷⁹, o estrogênio⁸⁰, os hormônios tireoideanos^{76,81} e a vasopressina⁸² são hormônios que regulam a atividade da CPT I.

Os mecanismos de regulação da atividade da CPT II têm sido estudados recentemente, e alguns fatores parecem estar relacionados ao controle dessa enzima, como hormônios sexuais⁸³ e o treinamento físico de resistência (65% VO₂máx) (dados não publicados das autoras).

Muitos são os trabalhos empenhados em garantir a importância da carnitina como fator limitante da oxidação de ácidos graxos durante uma situação de estresse, como o exercício físico. Pensando no papel dessa amina no transporte de AG para o interior da mitocôndria, muitos experimentos foram feitos com o intuito de retardar a instalação da fadiga. Estudos recentes reportam que a administração da L-carnitina pode reduzir a concentração sangüínea de lactato durante o exercício intenso. No entanto, os valores de pico de lactato e das taxas de desaparecimento são iguais depois do exercício, com ou sem a administração de L-carnitina. Esse fato indiretamente depõe contra o papel prático da carnitina suplementada como “armadilha temporária de acetil”⁵⁸. Vários autores, como Gorostiaga⁸⁴, sustentam a idéia de que o aumento na oxidação de AG e do ciclo da carnitina durante a atividade física poderia ser um fator redutor da concentração da carnitina, ou seja,

o exercício seria capaz de produzir uma deficiência do aminoácido tanto em ratos como em humanos normais, e que a suplementação de L-carnitina poderia então ser capaz de aumentar o poder oxidativo, resultando no aumento do estoque de glicogênio muscular e, portanto, em melhorar o desempenho do atleta.

Contudo, outros autores acreditam que a concentração de carnitina não é um fator limitante no processo oxidativo de AG durante o repouso ou no exercício aeróbico⁸⁵, e que o aumento no metabolismo lipídico pelo exercício pode ser sustentado por níveis endógenos de carnitina^{60,61}. Alguns trabalhos se propuseram a determinar se a suplementação de L-carnitina resultaria na preservação do glicogênio muscular em decorrência do aumento da oxidação lipídica durante o exercício⁶⁰. A suplementação exerceria então uma influência positiva, aumentando a capacidade de tamponamento de piruvato e reduzindo o acúmulo do lactato muscular⁵⁵, reduzindo então a fadiga central. No entanto, a administração de L-carnitina não modificou o metabolismo energético durante o exercício num estado de depleção de glicogênio, mesmo quando a taxa de oxidação lipídica era duas vezes maior do que a observada no estado normal⁵⁸. Mesmo que a concentração muscular de L-carnitina seja aumentada (40%) ou reduzida (60%), não ocorre alteração na taxa de glicogenólise muscular durante o exercício de longa duração e baixa intensidade⁶¹. A redução em 48% da concentração de carnitina, por exemplo, não afetou nem a oxidação de palmitato, nem a capacidade de sustentar o exercício, nem tampouco o balanço nitrogenado em ratos.

A suplementação de L-carnitina, portanto, não parece ser fator determinante do aumento na oxidação e transporte de AG durante atividade física, uma vez que esta é elemento metabolicamente reciclável. A regulação da atividade do complexo CPT parece ser mais importante na determinação da capacidade oxidativa do que o aumento da concentração de carnitina durante a atividade física. Esse sistema enzimático é altamente regulado por fatores como hormônios e prostaglandinas, também alterados durante o exercício. Outro elemento vai de encontro à importância da suplementação de L-carnitina são os trabalhos que mostram que mesmo com o aumento plasmático de carnitina após suplementação não há maior concentração muscular desta, devido, provavelmente, à limitação dos transportadores de carnitina para o músculo que, durante o exercício, podem estar saturados.

Assim, sabendo que a suplementação prolongada de L-carnitina (17 semanas) aumentava o conteúdo muscular, Vukovich (1994) mostrou o efeito da suplementação aguda (7-14 dias), que resultou no aumento da concentração de carnitina no plasma, mas não no músculo.

Logo, parece muito improvável que a L-carnitina esteja influenciando quantitativamente a oxidação de gorduras durante o exercício em indivíduos saudáveis, embora haja indícios de que a suplementação com L-carnitina possa influenciar o metabolismo de aminoácidos.

Na realidade, a capacidade de transporte dos AGCL depende da modulação da atividade do sistema enzimático carnitina palmitoil transferase, e de diversos fatores alterados pelo exercício e treinamento, não havendo, aparentemente, limitação imposta pelo conteúdo de carnitina celular — suficiente para manter o transporte, mesmo quando a atividade máxima do sistema é atingida.

BIBLIOGRAFIA

1. Bjorntorp P. Food, nutrition and sports performance. In: Williams C, Devlin JT. eds. London, 1992.
2. Fushiki T, Matsumoto K, Inoue K et al. Nutrition, 531-539, 1995.
3. Borgstrom B. Lipid absorption: biochemical and clinical aspects. In: Rommell K, Goebel H, Bohmer R. eds. Baltimore, University Park Press, 1976.
4. Linscheer WG, Vergoesen AJ. Lipids. In: Modern nutrition in health and disease. Shils ME & Young VR eds. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
5. Greenberger NJ, Rodgers JB, Isselbacher KJJ. Clin Invest 45:217-227, 1966.
6. Borgstrom B, Dahlqvist A et al. J Clin Invest 36:1521-1536, 1957.
7. Greenberger NJ, Franks JJ, Isselbacher KJ. Proc Soc Exp Biol Med 120:468-472, 1965.
8. Quintão E. In: Colesterol e arterosclerose. Quality mark Ed., Rio de Janeiro, 1992.
9. Eckel RH. N Engl J Med 320:1060-1067, 1989.
10. Havel RJ. Atherosclerosis VI. In: Schettler G, Gotto AM, Middelhoff G et al. eds. Berlin, Springer Verlag, 1983.
11. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, et al. Clin Invest 53:1080-1090, 1974.
12. Andersson LO. Plasma proteins. In: Blomback B, Hanson LA. eds. New York, John Wiley and Sons, 1979.
13. Heriksson J. Proc Nutr Soc 54:125-138, 1995.
14. Weber J-M, Brichon G, Zwengelstein G et al. J Exp Biol 199:1667-1674, 1996.
15. Probart CK, Bird PJ, Parker KA. Clin Nutr 77:757-772, 1993.
16. Li J, Stillman JS, Clore JN et al. Metabolism 42:451-456, 1993.
17. Carlson MG, Snead WL, Hill JO et al. Am J Physiol E815-820, 1991.
18. Turcotte LP, Hespel P, Richter EA. J App Physiol 78:1266-1272, 1995.

19. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS et al. *Am J Physiol* 265-3 Pt-1 E380-01, 1993.
20. Weinstein I, Cook GA, Heimberg M. Regulation by oestrogen of carnitine palmitoyltransferase in hepatic mitochondria. *Biochem J* 237:593, 1986.
20. Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P et al. *Clin Invest* 85:893-898, 1990.
21. Kjaer M, Christensen NJ, Sonne B et al. *J App Physiol* 59:1061-1067, 1985.
22. Wahrenberg H, Engfeldt P, Bolinder J et al. *Am J Physiol* 253:E383-390, 1987.
23. Klein S, Coyle EF, Wolfe RR. *J App Physiol* 78:2201-2206, 1995.
24. Smolander J, Saalo J, Kornhonen O. *J App Physiol* 71:1614-1619, 1991.
25. Spector AA. *J Lipid Res* 16:165-179, 1975.
26. Hodgetts VSW, Coppack K, Frayn N, Hockaday DR. *J App Physiol* 71:445-451, 1991.
27. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. *Endocrine Ver* 14:72-93, 1993.
28. Turcotte LP, Richter EA, Kiens B. *Am J Physiol* E791-E799, 1992.
29. Després JP, Bouchard C, Savard R, Tremblay A, Marcotte M, Thériault G. *J App Physiol* 56:1157-1161, 1984.
30. Stallknecht B, Simonsen L, Bülow J et al. *Am J Physiol* 1995:E1059-1066, 1995.
31. Hurley BF, Nemeth PM, Martin III WH et al. *J App Physiol* 60:562-567, 1986.
32. Oscai LB, Essig DA, Palmer WK. *J App Physiol* 69:1571-1577, 1990.
33. Berg A, Frey I, Baumstark MW et al. *Sports Med* 17:6-21, 1994.
34. Seip RL, Angelopoulos TJ, Semenkovich CF. *Am J Physiol* 1995:E229-236, 1995.
35. Simsolo RB, Ong JM, Kern PA. *J Clin Invest* 92:2124-2130, 1993.
36. Pronk NP. *Sp. Med.* 16:431-488, 1993, Qualitymark Ed.Ltda., 1992.
37. Holloszy JO, Booth FW. *Ann Ver Physiol* 38:273-291, 1976.
38. Turcotte LP, Kiens B, Richter EA. *FEBSLett* 279:327-329, 1991
39. Kaufmann SJ-A, Veerkamp JH, Pette D. *FEBSLett* 245:181-184, 1989.
40. Kirwan JP, Costill DL, Flynn MG, Morse WM. *Int J Sports Med* 11:479-482, 1990.
41. Molé PA, Oscai LB, Holloszy JO. *J Clin Invest* 50:2323-2330, 1971.
42. Tremblay A, Simoneau J A, Bouchard C. *Metabolism* 43:814-818, 1994.
43. Tremblay A, Buemann B. *Int J Obes* 19:79-86, 1995.
44. Ayre KJ, Hulbert AJ. *J App Physiol* 80:464-471, 1996.
45. Nemeth P, Rosser BWC, Choski RM, Norris BJ, Baker KM. *Am J Physiol* 1992:C282-286, 1992.
46. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW. *Diabetes* 40:280-289, 1991.
47. Rosholt MN, King PA, Horton ES. *Am J Physiol* 1994:R95-101, 1994
48. Kim Y, Tamura T, Iwashita S et al. *Biochem Biophys Res Comm* 202:519-526, 1994.
49. Vukovich MD, Costill DL, Hickey MS et al. *J App Physiol* 75:1513-1518, 1993.
50. Liu S, Baracos VE, Quinney HA, Clandinin MT. *J App Physiol* 80:1219-1224, 1996.
51. Lapachet RAB, Miller WC, Arnall DA. *J App Physiol* 80:1173-1179, 1996.
52. Jeukendrup AE, Saris WHM, Schrauwen P, Brouns F, Wagenmakers AJM. *J App Physiol* 79:756-762, 1995.
53. Jeukendrup AE, Saris WHM, Brouns F, Halliday D, Wagenmakers AJM. *Metabolism* 45:915-921, 1996.
54. Gulewitsch VS, Krimberg RZ. *Physiol Chem* 45:326-330, 1905.
55. Cerretelli P, Marconi C. L-carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int J Sports Med* 11(1):1-14, 1990.

56. Suzuki M, Kanaya M, Muramutsu S, Takahashi T. Effects of carnitine administration, fasting and exercise on urinary carnitine excretion in man. *J Nutr Sci Vitaminol* 22:169-174, 1976.
57. Friendman S, Fraenkel G. Reversible enzymatic acetylation of carnitine. *Arch Biochem Biophys* 59:491-501, 1955.
58. Fritz IB. The effects of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand* 34:367-385, 1955
59. Decombaz J, Deriaz O, Acheson K, et al. Effect of L-carnitine on submaximal exercise metabolism after depletion of muscle glycogen. *Med Sci Sports Exerc* 25(6):733-740, 1993.
60. Brooks DE, McIntosh JEA. Turnover of carnitine by rat tissues. *Biochem J* 148:439-445, 1975.
61. Vukovich MD, Costill DL, Fink WJ. Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 26(9):1122-1129, 1994.
62. Simi B, Mayet MH, Sempore B et al. Large variations in skeletal muscle carnitine level fail to modify energy metabolism in exercising rats. *Comp Biochem Physiol* 97A(4):543-549, 1990.
63. Heinonen OJ, Takala J. Moderate carnitine depletion and long-chain fatty acid oxidation, exercise capacity, and nitrogen balance in the rat. *Pediatr Res* 36(3):288-292, 1994.
64. Bremer J. Carnitine in intermediary metabolism, the biosynthesis of palmitylcarnitine by cell subfractions. *J Biol Chem* 238:2774-2779, 1963.
65. Fritz IB, Yue KTN. Long chain carnitine acyl-transferase and the role of acylcarnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidation induced by carnitine. *J Lipid Res* 4:279-288, 1963.
66. Bremer J. Carnitine- metabolism and function. *Physiol Rev* 63:1420-1468, 1983.
67. Guzmán M, Geelen MJH. Regulation of fatty acid oxidation in mammalian liver. *Biochim Biophys Acta* 1167:227-241, 1993.
68. Murthy MSR, Pande SV. Malonyl-CoA binding site and the overt carnitine palmitoyltransferase activity reside on the opposite sides of the outer mitochondrial membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:378-382, 1987a.
69. Murthy MSR, Pande SV. Some differences in the properties of carnitine palmitoyltransferase activities of the mitochondrial outer and inner membranes. *Biochem J* 248:727-733, 1987b.
70. Esser V, Britton CH, Weis BC, Foster DW, McGarry JD. Cloning, sequencing, and expression of a cDNA encoding rat liver carnitine palmitoyltransferase I- direct evidence that a single polypeptide is involved in inhibitor interaction and catalytic function. *J Biol Chem* 268:5817-5822, 1993.
71. Woeltje KF, Esser V, Weis BC et al. Inter-tissue and inter-species characteristics of the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *J Biol Chem* 265:10714-10719, 1990.
72. McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Invest* 60:265-270, 1987.
73. Declercq PE, Falck JR, Kuwagima M et al. Inter-tissue and inter-species characteristics of the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *J Biol Chem* 265: 10714-10719, 1990.

74. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M et al. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. *Diab Met Rev* 5:271-284, 1989.
75. Saggerson ED, Carpenter CA. Carnitine palmitoyltransferase in liver and five extrahepatic tissue in the rat. Inhibition by DL-bromopalmitoyl-CoA and effect of hypothyroidism. *Biochem J* 236:137, 1986.
76. Thumelin S, Esser V, Charvy D et al. Expression of liver carnitine palmitoyltransferase I and II genes during development in the rat. *Biochem J* 300:583-587, 1994.
77. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Ann Rev Biochem* 49:395-420, 1980.
78. Saggerson ED. *Biochem Soc Trans* 14:679-681, 1986.
79. Cook GA, Gamble MS. Regulation of carnitine palmitoyltransferase by insulin results in decreased activity and decreased apparent K_i values for malonyl-CoA. *J Biol Chem* 262:2050, 1987.
80. Gamble MS, Cook GA. Alterations of the apparent K_i of carnitine palmitoyltransferase for malonyl-CoA by the diabetic state and reversal by insulin. *J Biol Chem* 260:9516, 1985.
81. Bjornsson OG, Duerden JM, Bartlett SM et al. The role of pancreatic hormones in the regulation of lipid storage, oxidation and secretion of primary cultures of rat hepatocytes: short and long term effects. *Biochem J* 281:381-386, 1992.
82. Saggerson ED, Carpenter CA. Malonyl CoA inhibition of carnitine acyltransferase activities: effects of thiol-group reagents. *FEBS lett* 137:124, 1982.
83. Siddiqui RA. An enquiry into the metabolic basis of cancer cachexia using Walker 256 carcinosarcoma. 1987. Canberra, Australian National University. (Doctor in Philosophy Thesis). Sidossis LS, Wolfe RR. *Am J Physiol* 1996:E733-738, 1996.
84. Seelaender MCL. Metabolismo de lípidos de ratos portadores de tumor de Walker 256. (Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor - 1994).
85. Gorostiaga EM, Maurer CA, Eclache JP. Decrease in respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation. *Int J Sports Med* 10:169-174, 1989.
86. Natali A, Santoro D, Brandi LS, Faraggiana D, Ciociaro D, Pecori N, Buzzigoli G, Ferrannini E. Effects of acute hypercarnitinemia during increased fatty substrate oxidation in man. *Metabolism* 42(5):594-600, 1993.

Reposição Hídrica

Luciana Oquendo Pereira
Marcelo Luis Marquezi
Antonio Herbert Lancha Junior

INTRODUÇÃO

Grande atenção se tem dado às estratégias de reidratação em consequência da prática da atividade motora como forma de manter os fluidos corporais e melhorar o desempenho, retardando o processo de fadiga^{1,2,3,4}.

O estado normal de hidratação, ou euidratado, representa a quantidade de água do nosso organismo. Hiperidratação ou hipoidratação definem novas condições com respectivo aumento ou redução do conteúdo de água corporal. Desidratação se refere ao processo de perda hídrica, que pode ocorrer do estado hiperidratado para o estado euidratado, e a continuação desta perda até atingir o estado hipoidratado. A reidratação é o processo de aumento de água do estado hipoidratado até o euidratado, mas não deve ser usado para o aumento de água corporal do estado euidratado para hiperidratado (Fig. 5.1)⁵.

Antes de discorrer sobre qual o processo mais eficiente de reidratação, devemos compreender quais os mecanismos que levam ao estado hipoidratado, especificamente como consequência do exercício físico.

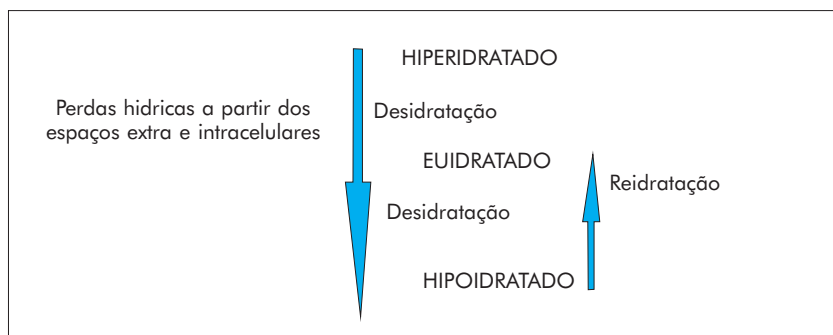


Fig. 5.1 — Diagrama de hidratação⁵.

ACCLIMATAÇÃO E MECANISMOS DE TERMORREGULAÇÃO

Alterações no volume corporal podem ocorrer devido a hemorragias, vômitos, diarréias, uso de diuréticos, sudorese com ou sem exercício físico, entre outros fatores⁵.

Durante a contração muscular, cerca de 70% da energia produzida pelo organismo é dissipada na forma de calor, e apenas 30% desta energia é utilizada na contração muscular. No repouso, por exemplo, a taxa de produção de calor do corpo é baixa, cerca de 1kcal/min, mas em altas intensidades de exercício a produção de calor metabólico pode exceder 20kcal/min. Se esta energia não fosse dissipada, a temperatura corporal aumentaria 1°C a cada cinco minutos, levando a um superaquecimento do corpo e possível colapso⁶.

Para que isso não aconteça, nosso organismo possui mecanismos que facilitam a perda de calor durante a atividade física. Variações de temperatura da ordem de 0,1°C são suficientes para estimular as glândulas sudoríparas a aumentarem a produção de suor, com simultânea vasodilatação periférica.

A evaporação do suor contribui com a dissipação do calor metabólico gerado e ambiental absorvido⁷, sendo a principal via de perda de calor do corpo durante o exercício realizado em ambientes quentes. A taxa de suor entre indivíduos varia de acordo com as condições ambientais (temperatura, umidade relativa do ar, velocidade do vento), roupas (permeabilidade) e intensidade e duração da atividade física⁸.

A evaporação de 1ml de água da pele remove cerca de 0,6kcal. Durante o exercício físico de alta intensidade (80% $\text{VO}_{2\text{máx}}$), a produção de suor pelas glândulas sudoríparas pode chegar a 30ml/min, dissipando aproximadamente 20 kcal/min, caso ocorra total evaporação do suor⁶.

A termorregulação, a partir da evaporação do suor, torna-se mais eficiente quando a umidade relativa do ar é baixa. Nos ambientes úmidos, o suor na superfície da pele dificilmente é evaporado, favorecendo a elevação da temperatura corporal e, conseqüentemente, aumentando a perda de água (Fig. 5.2)⁸.

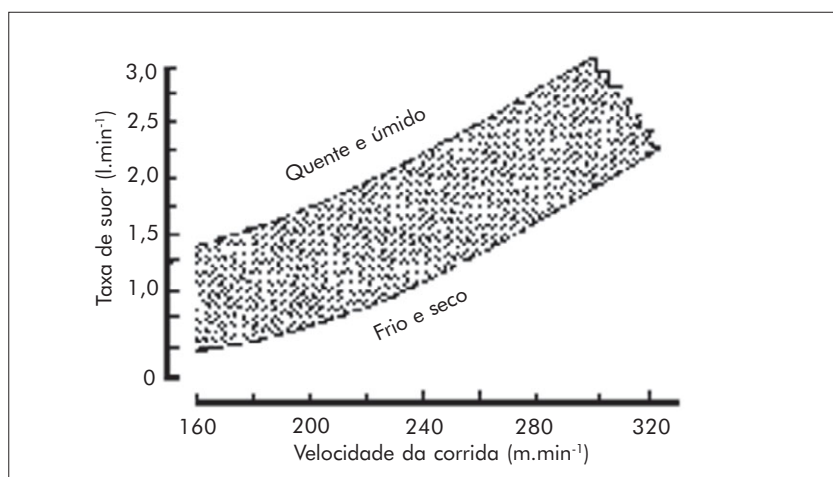


Fig. 5.2 — Taxa de suor de corredores por hora⁸.

Quando o suor permanece na superfície da pele torna-se excelente condutor de calor. Por ser composto basicamente de água, e em situações em que a temperatura corporal é inferior à do ambiente, existe fluxo de calor do meio para o indivíduo, aumentando a sua temperatura corporal. Este fato intensifica os estímulos para a produção de suor e, em última instância, aumenta a desidratação.

Alguns cuidados devem ser tomados quando o treinamento ocorre em locais com condições ambientais diferentes daquelas da competição. Indivíduos não aclimatados perdem grande quantidade de sódio

no suor, em ambientes quentes e úmidos, alterando o estímulo para a sede⁹ e prejudicando a reposição de líquidos, como será discutido posteriormente.

Kirb & Convertino¹⁰ relataram que a aclimação ao ambiente quente diminui a concentração de sódio no suor, apesar de aumentar em 12% a taxa de sudorese. Nos indivíduos não aclimatados, a perda de sódio é 59% maior em relação ao indivíduo aclimatado. Assim, nos indivíduos aclimatados, devido à menor perda de solutos plasmáticos no suor (suor mais hipotônico), ocorrerá redistribuição da água nos espaços intra e extracelulares, e estímulo para sede de forma mais eficaz. A aclimação melhora a relação entre sede e necessidade de ingerir água^{5,11}.

Armstrong e col.^{12,13} realizaram estudo no qual 13 indivíduos foram aclimatados durante oito dias em câmara climática, mantida a 41°C e 39% de umidade relativa do ar (Ura), de acordo com a Fig. 5.3. O treino era dividido em nove períodos de corrida a 68% do $VO_{2\text{máx}}$ com duração de cinco, oito ou 10 minutos, intercalados por períodos de repouso, com duração de dois, cinco ou 10 minutos. Nos dias 1 e 8 os indivíduos andavam do primeiro ao quarto período e corriam do quinto ao nono. A água era consumida *ad libitum* (à vontade) durante todas as provas e os sujeitos foram instruídos a consumir grande quantidade de água quando estavam fora da câmara. Antes de qualquer exercício os indivíduos permaneciam 20 minutos em repouso dentro da câmara.

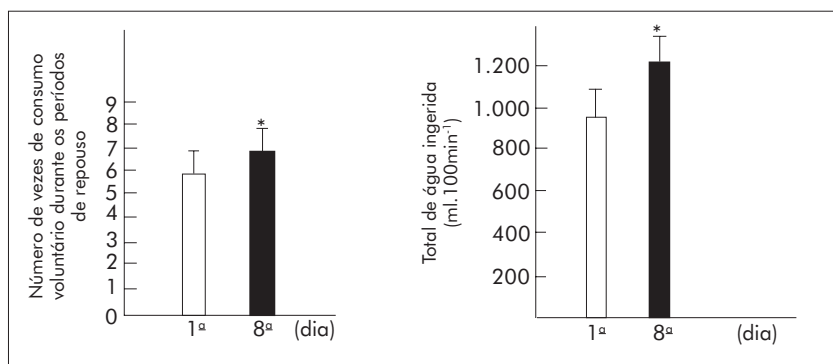


Fig. 5.3 — Efeito da adaptação no exercício intermitente (100 minutos) em ambiente quente no total de água ingerida (ml/100min) e no número de vezes de consumo voluntário (* = $P < 0,01$)^{12,13}.

A média de volume consumido aumentou de 960ml para 1.215ml, quando comparado o primeiro com o oitavo dia de adaptação, assim como a média de bebida que os indivíduos espontaneamente ingeriram para a prova durante os intervalos.

Acredita-se que o indivíduo aclimatado mantenha o volume plasmático¹⁰ ou tenha menor redução^{14,15}, em consequência da aclimação. Contudo, Armstrong e col.¹³ demonstraram expansão de 5% no volume plasmático durante a aclimação.

Sawka e col.¹⁴ realizaram estudo com o objetivo de avaliar o efeito da aclimação em ambiente quente nas respostas fisiológicas no exercício durante a hipoidratação.

Os sujeitos completavam dois testes em ambiente quente e úmido (35°C e 79% de Ura), quente e seco (49°C e 20% de Ura) e ambiente confortável (20°C e 40% de Ura). Os testes eram realizados com os sujeitos euidratados e hipoidratados. Os seis testes foram realizados antes e após a aclimação. Cada teste era composto de 140 minutos, em quatro repetições de 25 minutos de exercício com 10 minutos de repouso. Durante o exercício, os indivíduos caminhavam em esteira a 1,34 m/s. Durante o repouso eram reidratados com água para manter o peso corporal. Para atingir o estado de hipoidratação, os indivíduos eram submetidos à desidratação voluntária mais exercício leve em ambiente quente (38°C e 20% de Ura), até atingir o grau de desidratação proposto — redução de 5% do peso corporal total.

A aclimação ocorreu durante 10 dias consecutivos. Os sujeitos caminhavam em esteira a 1,34m/s por duas horas — 50 minutos de exercício e 10 minutos de repouso. Durante este período, as condições ambientais quente/úmido e quente/seco foram alternadas. O consumo de água *ad libitum* era estimulado durante as sessões de aclimação.

Os autores encontraram que a hipoidratação causa elevados valores de frequência cardíaca quando comparado com a euidratação nos testes que precederam o período de aclimação nas três condições ambientais. Nos testes realizados após a aclimação, quando os indivíduos estavam hipoidratados, a frequência cardíaca atingiu valores maiores em comparação aos indivíduos euidratados, somente para o ambiente quente e seco.

De fato, a aclimação reduziu os valores de frequência cardíaca durante a atividade no estado hipodratado nas três condições ambientais (Tabela 5.1). Os autores acreditam que a redução foi consequência da expansão do volume plasmático após a aclimação, de acordo com outros estudos¹⁶.

Tabela 5.1 Alterações da Frequência Cardíaca (Batimentos x Minuto ⁻¹) no Estado Hipodratado nos Três Ambientes Pré- e Pós-aclimação ¹⁶		
	Pré-	Pós-
Ambiente confortável	108	95
Ambiente quente-úmido	138	117
Ambiente quente-seco	145	124

Assim, a adaptação ao ambiente, onde a atividade será praticada se torna importante não apenas para melhorar o desempenho, mas para preservar a saúde do indivíduo. Para que esta adaptação ocorra é necessário que o indivíduo se desloque para o local da competição cerca de três semanas antes de seu início. Muitas vezes, devido ao calendário de competições ou condições financeiras, este tempo torna-se inviável. Conclui-se que é necessário utilizar algumas estratégias para que esta adaptação ao ambiente úmido possa ser feita no ambiente quente e seco. O monitoramento da variação de peso pré-pós-esforço e o hematócrito são fundamentais para garantir a integridade do indivíduo.

MECANISMO DE SEDE

É bem conhecido que o exercício físico e a exposição ao calor induzem a hipodratação aumentando a pressão osmótica do plasma¹⁷. O suor é uma solução hipotônica quando comparado ao plasma^{10,18}. Porém, o plasma se torna um meio hiperosmótico quando ocorre hipodratação derivada da sudorese^{15,18,19}. A osmolalidade do plasma

pode aumentar, no repouso, de 283mosmol/kg, no estado euidratado, para valores superiores a 300mosmol/kg, no estado hipoidratado²⁰ (Fig. 5.4). O sódio, o potássio e seu principal ânion, o cloreto, são os principais responsáveis por elevar a osmolalidade plasmática durante a hipoidratação^{21,22}. Nose e col.²³ enfatizaram que a hiperosmolalidade plasmática mobiliza fluido do espaço intracelular para o extracelular, a fim de manter o volume plasmático estável no estado hipoidratado.

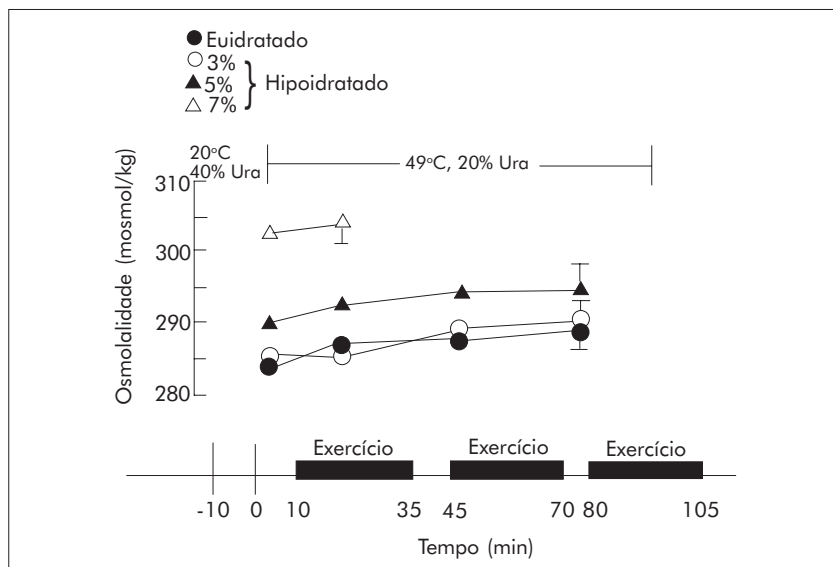


Fig. 5.4 — Osmolalidade do plasma no repouso e no exercício nos estados enidratado e hipoidratado²⁰.

A hiperosmolalidade do volume extracelular estimula osmorreceptores, enquanto que a redução do volume plasmático estimula barorreceptores. Ambos estimulam a sede e a ingestão de líquidos²⁴.

Muitas células corporais respondem a estímulos osmóticos do volume extracelular. Porém, alguns osmorreceptores denominados “Verney’s”, localizados na região hipotalâmica, têm a função específica de transformar a alteração da osmolalidade em estímulo neural e hormonal que podem estar envolvidos com a secreção de *vasopressina* e a ingestão de líquidos²⁴.

Existem muitas evidências da existência de osmorreceptores periféricos, extracerebrais, nos tratos orofaríngeo e gastrointestinal e sistema êntero-hepático. Estes receptores, quando estimulados, influenciam a ingestão de líquidos²⁵. Além disso, ocorre aumento na secreção de vasopressina²⁶, favorecendo a atividade renal²⁷, e influenciando a excreção de sódio e água na urina²⁸. O estímulo osmótico do sistema porta-hepático para o hipotálamo parece ser mediado pelo cálcio via neurotransmissores colinérgicos localizados no nervo vago²⁹.

Sabe-se que o estímulo dos receptores do trato orofaríngeo não é suficiente para controlar a ingestão de água e sua absorção. No entanto, os osmorreceptores localizados no estômago e no duodeno geralmente atuam controlando o esvaziamento do conteúdo intestinal e sua velocidade. Isso acontece via estimulação de mecanorreceptores localizados no estômago e no intestino delgado, que atuam nas contrações da musculatura lisa²⁴.

A estimulação via osmorreceptores constitui-se em potente estímulo para a ingestão de líquidos. Contudo, algumas condições de hipovolemia podem estimular e modificar a ingestão de líquidos, independentemente da ação dos osmorreceptores. A diminuição da perfusão renal, a hiponatremia e a hipoidratação estimulam, através de neurônios β -adrenérgicos, a secreção renal de enzima proteolítica *renina*. Na circulação, esta enzima se liga ao angiotensinogênio alfa-2 globulina, formando a *angiotensina I*. Atravessando o epitélio pulmonar, a angiotensina I (decapeptídeo) sofre a ação da *Enzima Conversora de Angiotensina* (ECA), se transformando em *angiotensina II* (octopeptídeo). Esta forma mais ativa da angiotensina é responsável por diversas alterações fisiológicas, como aumento do apetite e da absorção intestinal de sódio, retenção renal de sódio nos túbulos proximais e consequente retenção de água, redistribuição do fluxo sanguíneo através de vasoconstrição, aumento da secreção de vasopressina (hormônio antidiurético) e estímulo da sede⁵.

O aumento da concentração de sódio, pela perda de água durante a atividade, e a descarga adrenérgica que ocorre em situação de estresse, inclusive no exercício físico, também estimulam a sede através dos osmorreceptores. Durante a atividade física, o aumento na concentração de sódio do organismo ocorre quando a perda hídrica é próxima de 2% do peso corporal (um indivíduo de 70kg perderia aproximadamente 1,4kg de peso pela sudorese). Os autores consideram este um estímulo tardio, pois a capacidade de esvaziamento gástrico

trico de uma pessoa é de 800ml água/h, sendo necessária assim mais de uma hora para repor o volume perdido. Nas atividades de longa duração, como triatlo, maratona e ultramaratona, a hidratação pode ser prejudicada, influenciando diretamente no desempenho do indivíduo. Dessa forma, a hidratação deve ser iniciada antes do estímulo da sede, pois este é insuficiente e tardio para a manutenção do estado euidratado.

Yamata e col.³⁰ realizaram estudo com ratos desidratados em 6% e 8% do peso corporal, com disponibilidade de água e solução salina com 1,8% de NaCl. Nas primeiras duas horas, o consumo de água foi superior ao de salina, mas após este período o consumo de salina se manteve superior. A média do consumo de sal ingerido, que era de 55mmol nas primeiras duas horas, aumentou para 125mmol. Esta alteração sugere que a seleção do fluido foi uma resposta regulada, em que a mudança na ingestão de sal ocorreu quando 90% do sódio havia sido perdido e 60% da perda líquida havia sido recuperada. Contudo, o apetite pelo sal foi alterado em ratos desidratados em 6% e 8% do peso corporal, mas não em ratos desidratados a 3%³¹, sugerindo que o limiar de regulação da ingestão de sal se encontra entre 3% e 6% da perda do peso corporal²⁴. Alguns autores especulam que esta maior ingestão de água no estágio inicial da desidratação tem como função diminuir a concentração plasmática de sódio, causando uma hemodiluição¹⁸.

PERDA HÍDRICA

O total de água do nosso corpo soma 50% a 70% do peso corporal e é dividido entre os espaços intracelular e extracelular, em 45% e 20% do peso corporal, respectivamente⁵. O volume intracelular tem como função manter a integridade e funcionalidade das células, enquanto que o volume extracelular promove manutenção das condições necessárias para a constante funcionalidade destas. O volume extracelular é subdividido em volume intersticial (15% do peso corporal) e volume plasmático (5% do peso corporal). A água se move entre os compartimentos em resposta às alterações na pressão hidrostática e osmótica. Tanto o exercício físico quanto a exposição ao calor influenciam a circulação e a osmolalidade do fluido corporal, acarretando redistribuição da água entre os compartimentos, modificando a sede e a ingestão de líquidos²⁴.

A água perdida no suor pode ser proveniente tanto do volume extracelular como do volume intracelular. Existe variação da porcentagem de líquido que é deslocada destes compartimentos de acordo com a intensidade do exercício, o grau de desidratação e a quantidade de líquido que é repost¹⁸.

Morimoto e col.³² realizaram estudo para avaliar a redução do líquido corporal e a distribuição nos compartimentos em oito homens após duas horas de exercício no calor e após três horas de recuperação, com ou sem reposição de líquidos. Os sujeitos perderam 27ml/kg de peso corporal e 23% a 26% desta perda foi proveniente do plasma (Fig. 5.5). Ocorreu redução do peso corporal durante as três horas de recuperação devido ao suor residual e à “produção” de urina. Com o período de recuperação, no qual não foi ingerido nenhum líquido, ocorreu redução do volume plasmático perdido para 8% (2,7 ml/kg), enquanto a perda do volume intracelular aumentou de 20% para 44% (6,1ml/kg para 14,8ml/kg), indicando a mobilização deste volume para o interstício e para o plasma (Fig. 5.6). A reidratação com água provocou recuperação no volume intracelular de 15% para 13%, enquanto a reidratação com salina provocou alteração de 10% para 8% do mesmo volume. Por sua vez, a recuperação do volume intersticial foi semelhante entre as duas soluções (água e salina). A recuperação do volume plasmático ocorreu de acordo com o grau de reidratação, isto é, quanto maior a reidratação maior a recuperação do volume plasmático.

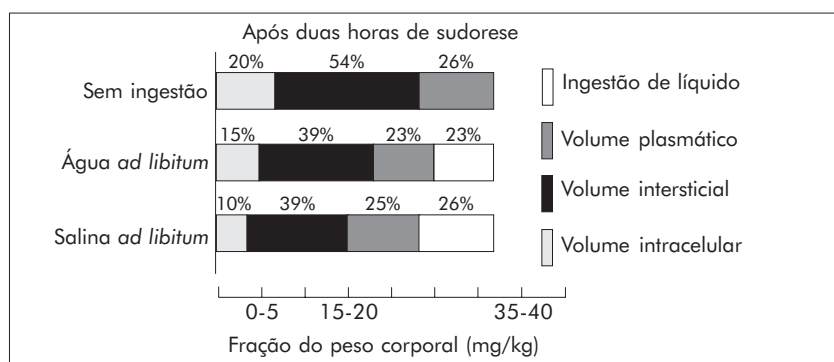


Fig. 5.5 — Redução de peso corporal devido à sudorese com redução do fluido nos compartimentos e o volume de fluido repost. Valores obtidos após duas horas de desidratação através do estresse do exercício no calor. (Adaptado de Morimoto e col.³² por Gisolfi & Lamb⁴¹).

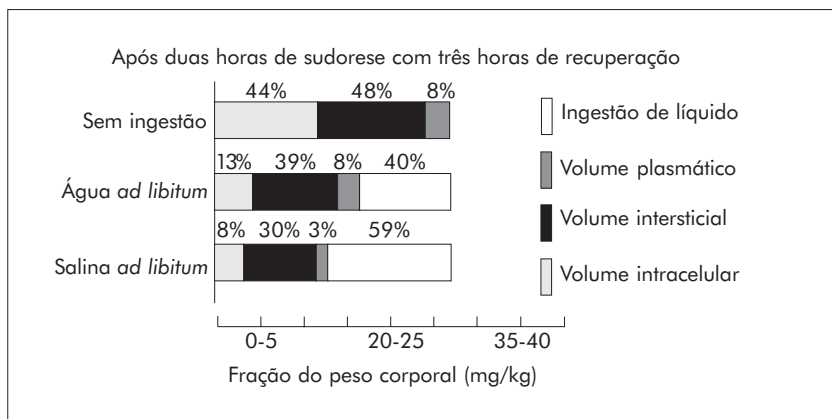


Fig. 5.6 — Distribuição do fluido corporal após duas horas de desidratação e três horas de recuperação: sem ingestão de líquido, ingestão de água ou salina ad libitum. (Adaptado de Morimoto e col.³² por Gisolfi & Lamb⁴¹).

Costill e col.³³ observaram que perdas hídricas ao redor de 2%, provocadas pela sudorese, alteram o volume do espaço intersticial (Fig. 5.7). Tem sido demonstrado que a partir deste ponto ocorre prejuízo do desempenho³⁴. Caso a desidratação atinja 4%, passa a ocorrer alteração de volume do espaço intracelular. Neste ponto, há aguda redução do desempenho, já que as vias de fornecimento de energia para atividades prolongadas, onde a probabilidade desta desidratação ocorrer é maior, são dependentes da hidrólise de substratos, ou seja, diretamente dependentes da água intracelular. Com o aumento da desidratação ao redor de 7%, a maior quantidade de água perdida será do plasma, prejudicando o volume corporal e, conseqüentemente, o volume sistólico (VS). Para evitar alterações no débito cardíaco (DC) e redução da pressão arterial (PA), o organismo promove aumento da frequência cardíaca (FC) ($DC = VS \times FC$). Quando esta taquicardia não for mais suficiente para manter o débito cardíaco haverá a liberação progressiva de hormônios antidiuréticos, *vasopressina*³⁵ e *angiotensina*³⁶⁻³⁸, promovendo vasoconstrição periférica a fim de aumentar a resistência periférica (PRT) e manter a pressão arterial estável ($PA = DC \times PRT$). Essa vasoconstrição dificultará a sudorese e, conseqüentemente, a termorregulação do indivíduo. Logo, quanto mais hipodratado estiver o indivíduo, menor a eficiência dos mecanismos de termorregulação. É importante ressaltar que a secreção desses hormônios também é modulada pela intensidade do exercício, ou seja, maior intensidade é igual a maior secreção^{39,40}.

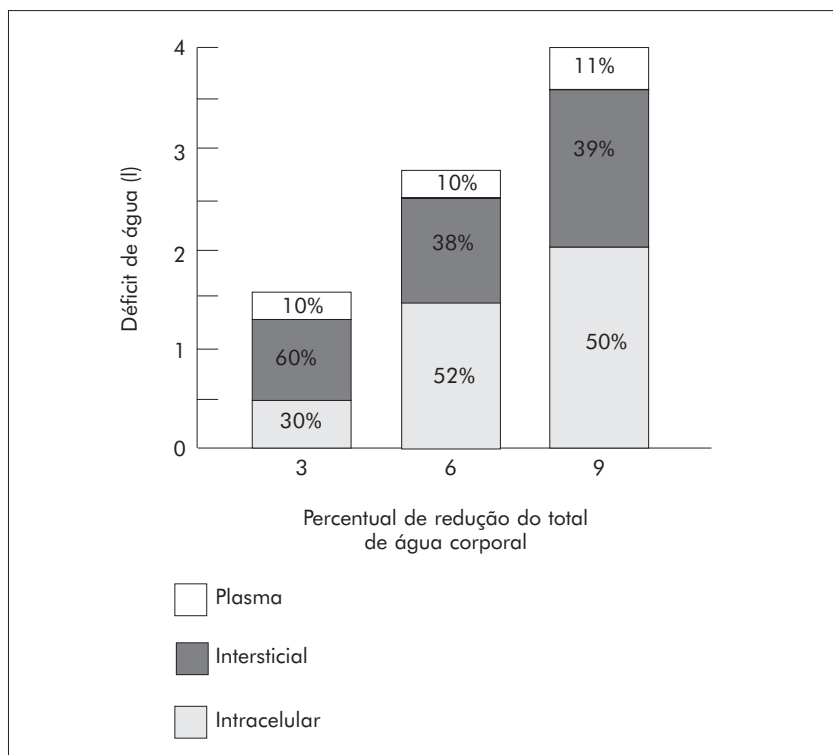


Fig. 5.7 — Distribuição do fluido corporal entre os compartimentos de acordo com várias percentagens de desidratação. (Modificado de Costill e col.³³ por Sawka¹⁵.)

Nose e col.⁴² determinaram a distribuição da perda de água corporal não somente pelos espaços, mas também pelos diferentes órgãos (Fig. 5.8). Em ratos desidratados em 10% do peso corporal, observou-se que 41% da água perdida era proveniente do meio intracelular e 59% do extracelular, incluindo volume intersticial e volume plasmático. Em relação aos órgãos, 40% provinha do tecido muscular, 30% da pele, 14% das vísceras e 14% do tecido ósseo. O cérebro e o fígado não perderam quantidade significativa de água. Este fato evidenciou que a hipoidratação resulta em uma distribuição da água corporal do espaço extracelular para o espaço intracelular, a fim de manter os volumes cerebral e hepático, vitais para o funcionamento do restante do organismo.

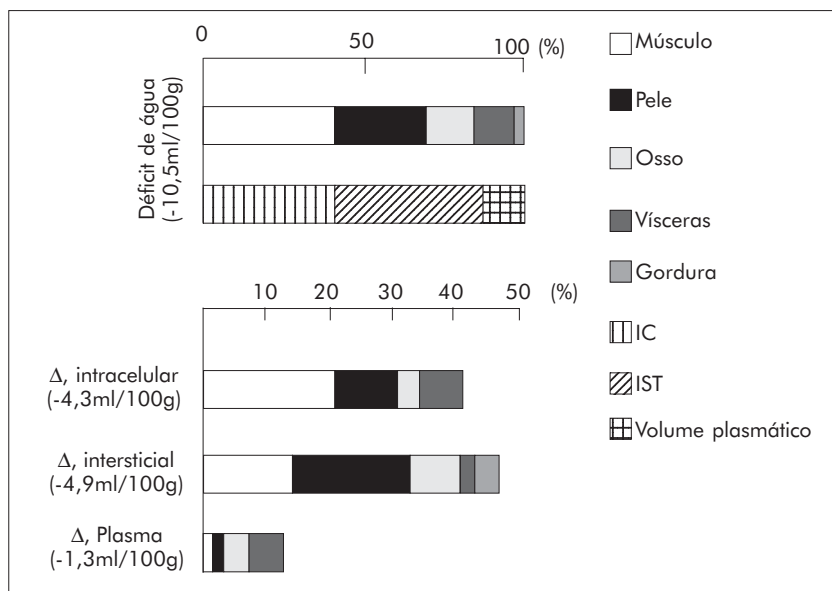


Fig. 5.8 — Distribuição da perda de água corporal entre os espaços (IC - intracelular, IST - intersticial) e diferentes órgãos. (Modificado de Nose e col.⁴² por Gisolf e col., 1994.)

REIDRATAÇÃO

A reidratação vai depender do tipo e da intensidade da atividade e do quanto foi perdido de água pelo indivíduo.

Quando a desidratação atinge até 2% do peso corporal, apenas água é suficiente para repor o volume perdido, já que até este valor a perda de eletrólitos é muito pequena e não precisa ser repostada⁴³. Quando a desidratação supera este valor, há necessidade de se repor junto com a água os eletrólitos perdidos. Se neste caso apenas a água for ingerida, o indivíduo poderá sofrer hiponatremia, isto é, haverá uma quantidade de água superior à necessária, diluindo os eletrólitos presentes dentro da célula. Este fato resultará em *swelling* (inchaço) das células (Fig. 5.9). A hiponatremia faz com que a célula diminua a capacidade seletiva da membrana, deixando entrar substâncias que deveriam ficar somente no meio intersticial, como o cloreto, e dificultando a saída de produtos resultantes das vias metabólicas de produção de energia, como lactato e piruvato^{44,45}.

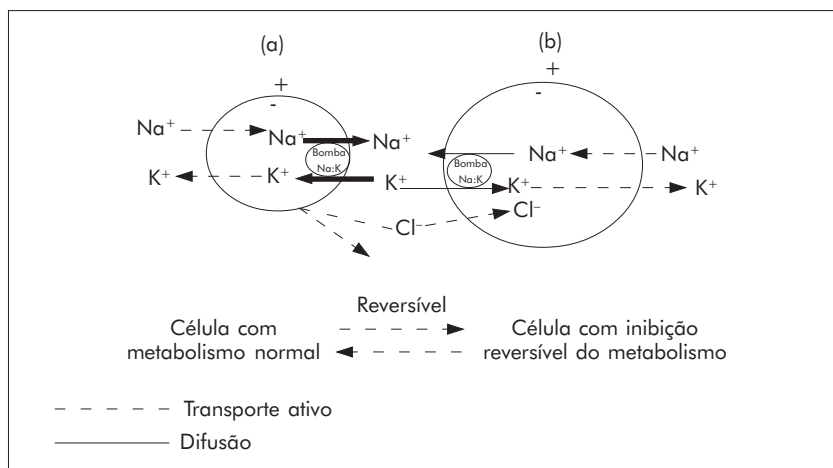


Fig. 5.9 — (a) Metabolismo celular normal com difusão de sódio para o exterior da célula e de potássio para o interior. A elevada quantidade de sódio exportada da célula causa uma captação de potássio suficiente para manter alta a sua quantidade intracelular e baixa a quantidade intracelular de sódio em um estado de equilíbrio. A membrana previne a entrada de cloreto. (b) A célula encontra-se inchada, o que inibe ou interrompe o funcionamento da bomba sódio-potássio, assim o sódio que entra na célula por difusão não consegue ser exportado e o potássio perdido pela célula não pode ser repostos. A membrana da célula diminui o seu potencial, o que permite a entrada do cloreto na célula. O acúmulo de sódio no interior da célula resulta em um aumento da entrada de água, o que provoca um aumento do inchaço da célula⁴⁴.

A hidratação poderá ser feita a partir de soluções isotônicas que contêm, além da água, glicose, sódio e eletrólitos. A capacidade biológica da ingestão oral de fluidos é determinada pelo esvaziamento gástrico, absorção intestinal, palatabilidade e subsequente retenção do líquido⁴⁶.

O esvaziamento gástrico e a absorção intestinal constituem a primeira barreira contra a disponibilidade dos fluidos ingeridos. Ambos os processos dependem da composição, do volume, da temperatura, da concentração de sódio, do pH e da intensidade do exercício.

ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

A passagem da solução do estômago para o lúmen intestinal é denominada de esvaziamento gástrico. Este esvaziamento pode ser acelerado ou retardado, de acordo com algumas características da

solução, como temperatura, concentração de carboidrato⁴⁷, osmolalidade (Fig. 5.10) (Gisolfi & Lamb, 1994; Mitchell e col.⁴⁸; Neufer e col.⁴⁹).

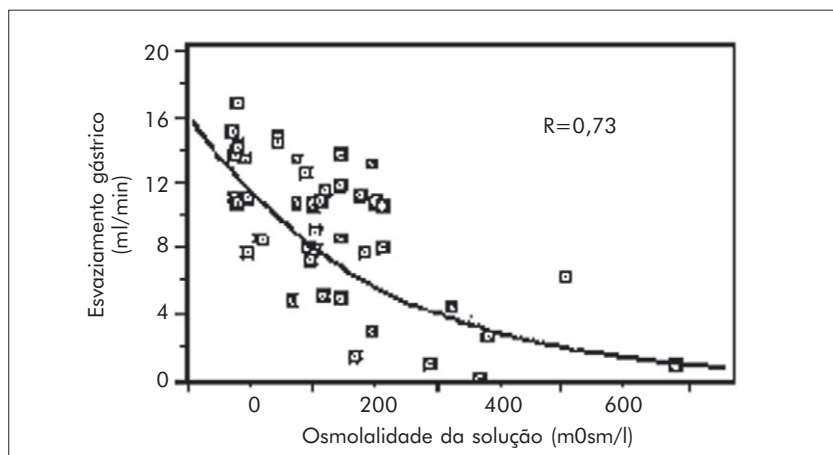


Fig. 5.10 — Efeito da osmolalidade da solução ingerida na taxa de esvaziamento gástrico. (Modificado por Gisolfi & Lamb⁴¹ de Mitchell e col.⁴⁸, Neufer e col.⁴⁹.)

Neufer e col.⁴⁹ estudaram o efeito de soluções com diferentes concentrações e da atividade moderada (corrida a 50% VO_2 máx) no esvaziamento gástrico, em 25 corredores. Os indivíduos ingeriam 400ml de diferentes soluções a 4°C, em repouso e durante corrida em esteira. As soluções eram água (A); 5% maltodextrina (M5); 3% maltodextrina + 2% glicose (MG5); 4,5% maltodextrina + 2,6% frutose (MF7-1); 5,5% maltodextrina + 2% glicose (MG7-5); 5,5% maltodextrina + 2% frutose (MF7-5). Após ingerir a solução, o indivíduo permanecia sentado durante 20 minutos, para aspiração do volume residual do estômago. Imediatamente após a aspiração gástrica, a mesma solução era ingerida na mesma quantidade e os indivíduos corriam em esteira durante 15 minutos, a 60%-70% do VO_2 máx. Após cinco minutos de repouso, realizava-se nova aspiração. Os autores concluíram que, ao contrário de outros estudos, houve uma significativa melhora no esvaziamento gástrico da água e das soluções MG5 e MF7-1, para a ingestão seguida de 15 minutos de corrida em comparação com a ingestão seguida de 20 minutos de repouso. Segundo os autores, esta melhora

estava intimamente relacionada ao controle hormonal induzido pelo exercício.

No estudo de Mitchell e col.⁴⁸, o objetivo era determinar se uma solução, contendo polímero de carboidrato entre 5% e 7,5%, poderia ser esvaziada do estômago rápido o suficiente para manter o fluido corporal e, ao mesmo tempo, fornecer carboidrato exógeno a fim de melhorar o desempenho durante o ciclismo prolongado intermitente.

Foram selecionados oito sujeitos treinados que realizaram teste de VO_2 máx antes de iniciar o experimento. Três soluções diferentes e água foram testadas (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 Descrição das Três Diferentes Soluções Consumidas Durante o Experimento						
	% Car- boidrato	Malto- dextrina	Glicose	Frutose	Sacarose	Gramas de car- boidrato.h ⁻¹
Carboidrato-C5	5,0	2,70	2,30	0	0	33,5
Carboidrato-C6	6,0	2,14	0	1,88	1,95	39,4
Carboidrato-C7-5	7,5	5,50	0	2,00	0	50,1
Água	0	0	0	0	0	0

Cada sujeito testou as quatro soluções, com uma semana de intervalo entre os testes. A avaliação consistia em oito períodos de 12 minutos pedalando, com três minutos de intervalo entre cada período. Nos primeiros sete períodos, o exercício era realizado a 70% do VO_2 máx controlado eletronicamente. Nos últimos 12 minutos a intensidade era máxima e controlada pelos próprios indivíduos. As condições ambientais eram de 22°C e 50% de Ura. As soluções foram consumidas antes do início da atividade e a cada 12 minutos, na quantidade de 8,5ml/kg/h. Um minuto após encerrado o teste era realizada aspiração do volume gástrico durante dois minutos.

Os autores encontraram esvaziamento gástrico menos significativo para a solução com 5% de carboidrato em comparação com a água (Fig. 5.11). Não houve porém diferença significativa na velocidade de esvaziamento entre água, C6 e C7-5. Os dados de esvaziamento gástri-

co demonstram que soluções com polímero de glicose na concentração de 7,5% podem ser esvaziadas rapidamente quando administradas em pequena quantidade, a cada 15 minutos.

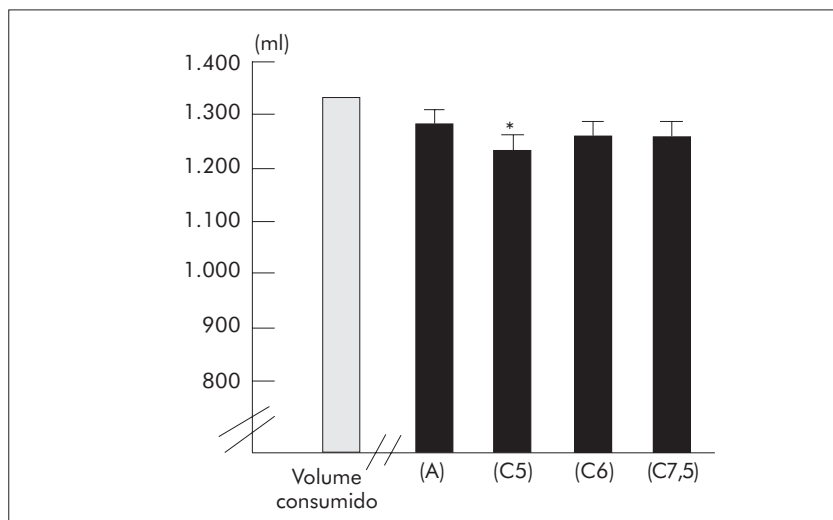


Fig. 5.11 — Volume esvaziado pelo estômago durante exercício submáximo ($70\% \text{VO}_{2\text{máx}}$) intermitente. O asterisco indica diferença significativa ($p < 0,05$) (Mitchell e col.⁴⁸).

A Fig. 5.12 demonstra o resultado de desempenho quantificado de acordo com o total de carga obtido nos últimos 12 minutos. Quando ingeridos C5, C6 e C7-5, houve aumento significativo no desempenho, quando comparados com a água; porém não existiu diferença entre o consumo das várias concentrações de carboidrato. A concentração de glicose plasmática foi mais elevada nos grupos C6 e C7-5, o que segundo os autores poderia justificar a melhora do desempenho. A Razão de Troca Respiratória (RER) foi significativamente maior no grupo C7-5, quando comparados com a água.

O consumo das soluções com 6% e 7,5% de carboidrato não prejudicou o esvaziamento gástrico. Contudo, o volume esvaziado com 5% de carboidrato foi significativamente menor do que o encontrado com a ingestão de água. Os autores acreditam que os três minutos de intervalo possam ter acelerado a taxa de esvaziamento, contrariando resultados obtidos por outros autores⁵⁰.

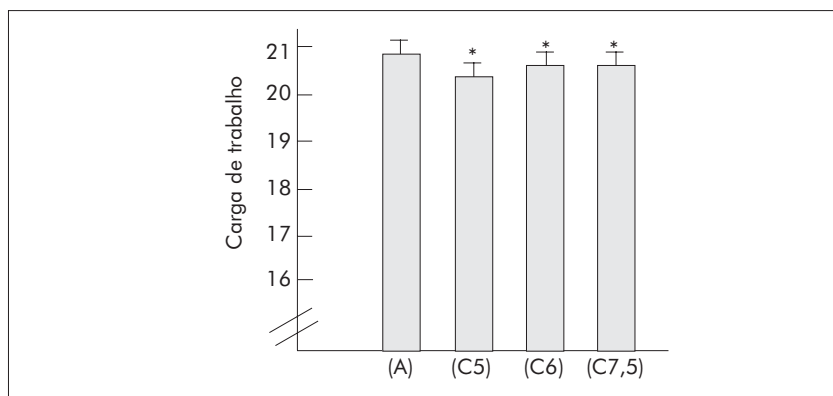


Fig. 5.12 — Carga de trabalho total durante 12 minutos de desempenho. O asterisco indica diferença significativa em relação a ingestão de água. (Mitchell e col.⁴⁸)

Owen e col.⁵⁰ selecionaram seis indivíduos treinados que realizaram quatro testes compostos de duas horas de corrida a 65% $\text{VO}_{2\text{máx}}$. Os testes foram realizados em câmara climática, sendo que três deles ocorreram com temperatura de 35°C e Ura variando entre 30% e 50%. Durante os testes, uma das seguintes soluções foi ingerida: 10% de polímero de glicose (PG — *Polycose*), 10% de glicose (G), ou água (A). O quarto teste ocorreu com uma temperatura de 25°C e ingestão de água.

A cada 20 minutos foram ingeridos 200ml a 5°C, totalizando 1.000ml. Ao final do teste, realizou-se aspiração dos resíduos gástricos.

A taxa de esvaziamento gástrico foi similar para as soluções a 10% PG e 10%G, sugerindo que o conteúdo calórico predomina sobre a osmolalidade no controle do esvaziamento gástrico. Não houve diferença significativa no volume gástrico residual, na fração de esvaziamento, no percentual de variação do volume plasmático e, conseqüentemente, na termorregulação entre as três soluções. O autores concluíram que o estresse ambiental nas corridas possa ter sido suficientemente grande para ocultar a potencial diferença no esvaziamento gástrico destas soluções.

Geralmente, quanto maior a concentração de carboidrato na solução, mais lenta será sua absorção quando comparada com água ou salina. A Fig. 5.13 mostra que a taxa de esvaziamento gástrico está inversamente

relacionada com a concentração de glicose da solução. Contudo, Costill & Saltin⁴⁶ não encontraram diferença significativa na taxa de esvaziamento gástrico entre água e solução a 2,5% de glicose ($139\mu\text{M}$). Foram administrados aos sujeitos 400ml de cinco soluções diferentes: água e soluções com 2,5% ($139\mu\text{M}$), 5% ($278\mu\text{M}$), 10% ($556\mu\text{M}$) e 16% ($834\mu\text{M}$) de glicose. A quantidade de glicose encontrada no duodeno após 15 minutos da ingestão das soluções foi a mesma para todas as concentrações de glicose, mostrando que o total calórico esvaziado pelo estômago foi similar (2,13kcal/min).

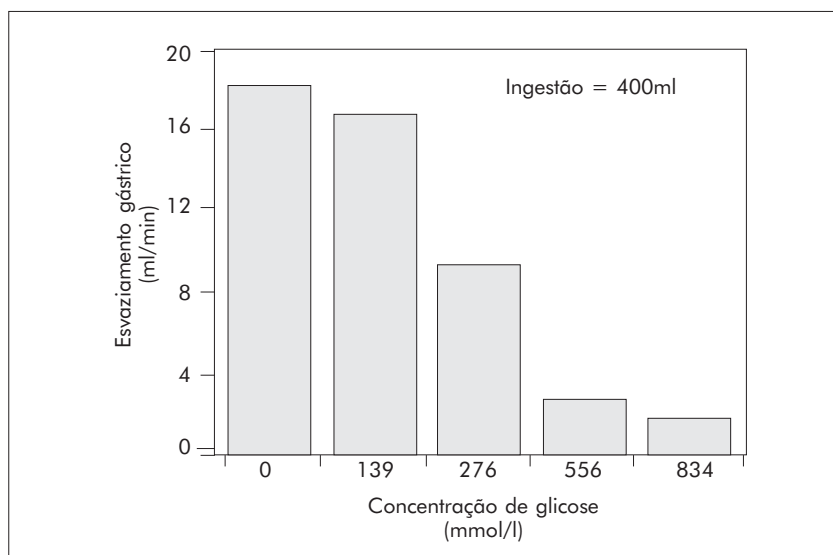


Fig. 5.13 — Relação entre a concentração de glicose das soluções (400ml) e a taxa de esvaziamento gástrico (ml/min). (Modificado de Costill & Saltin⁴⁶ por Gisolf & Lamb⁴¹.)

Este aspecto é muito importante, devido ao fato de soluções com esvaziamento muito lento promoverem náuseas, vômitos e dores de cabeça, se ingeridas durante a atividade⁵¹.

Os efeitos da temperatura sobre o esvaziamento gástrico são muito discutidos na revisão de Maughan & Noakes⁶. Os autores concluíram que bebidas entre 4°C e 58°C não apresentam diferenças de velocidade de esvaziamento. Alguns autores sugerem que a quantidade de solução ingerida pode ser alterada pela sua temperatura. A Fig. 5.14 mostra re-

sumo feito por Gisolfi & Lamb⁴¹, em que alguns trabalhos foram incluídos^{52,53}. Os dados demonstram que a elevação lenta da temperatura da água reduz bruscamente a sua ingestão durante seis horas intercaladas entre trabalho (30 minutos) e repouso (30 minutos). O experimento foi realizado em esteira, simulando condições de deserto.

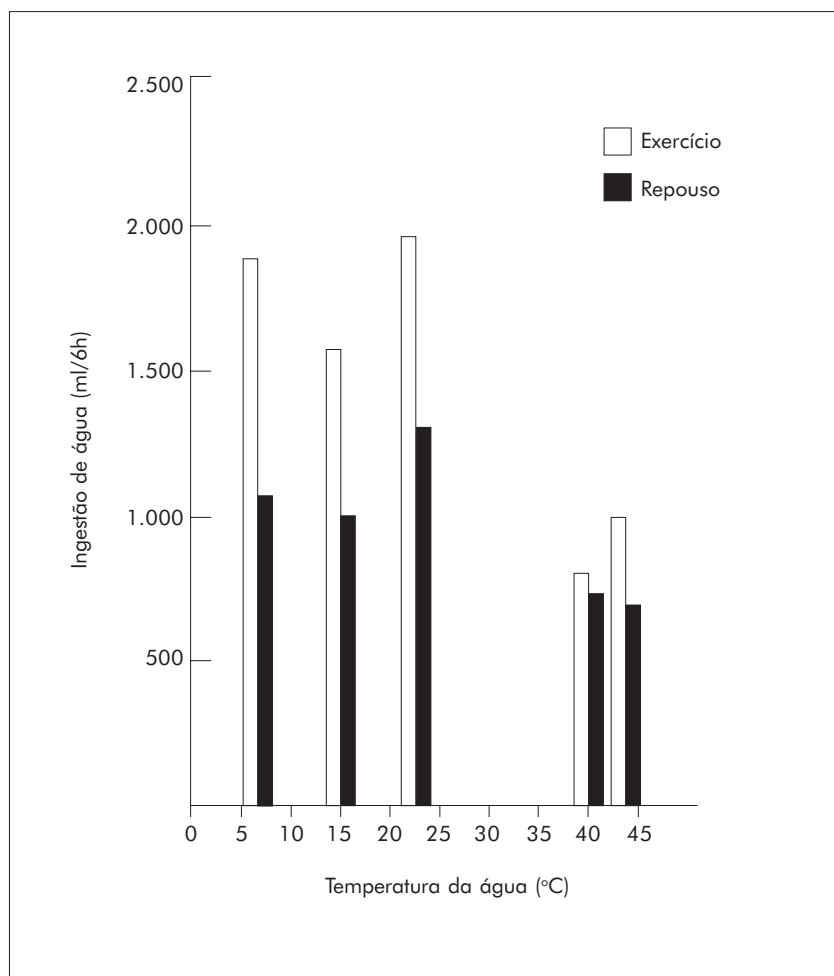


Fig. 5.14 — Efeito do repouso x exercício no total de água ingerida durante 30 minutos de repouso e períodos de exercício. (Modificado de Armstrong e col.⁵², Szlyk & Sils⁵³ por Gisolfi & Lamb⁴¹)

Neufer e col.⁵⁴ relataram que a hipoidratação reduz a taxa de esvaziamento gástrico durante o exercício moderado no calor. Foi demonstrado que a redução neste esvaziamento pode atingir 20% a 25% quando a hipoidratação é próxima de 5% do peso corporal.

ABSORÇÃO INTESTINAL

A absorção do conteúdo presente no lúmen intestinal pelas células que constituem a parede do intestino é denominada absorção intestinal.

A absorção da água ocorre por diferença de osmolalidade entre as células da parede do intestino e o interior do lúmen. Quando é adicionada na solução glicose + sódio, a absorção de água é acelerada. Isto porque o transporte de glicose para as células é dependente de sódio⁵⁵. A entrada de glicose nas células favorece a absorção de sódio, aumentando ainda mais a osmolalidade e o volume de água absorvido⁴, favorecendo a reidratação. Um exemplo simples é o soro glicofisiológico, utilizado em quadros de desidratação, composto por água, cloreto de sódio a 0,9% e glicose a 5%.

Além de aumentar a captação da água, a glicose também tem outras funções, como a de fornecer substrato energético para a atividade e dar mais sabor à solução, estimulando a ingestão de maiores quantidades de líquidos.

Genericamente, a solução ideal deve conter por volta de 5% a 10% de carboidrato e a relação carboidrato/sódio deve ser por volta de 12:1. Os carboidratos devem possuir baixo índice glicêmico, baixa osmolalidade e minimizar a secreção de insulina (Mahan & Escott-Stump, 1996).

PALATABILIDADE E VOLUME

Diversos estudos⁵⁶ mostram que o consumo de água *ad libitum* resulta em incompleta reposição de água ou “desidratação voluntária” durante o exercício e/ou a exposição ao ambiente quente. Esta desidratação não é incomum e pode variar de 2% a 8% do peso corporal do indivíduo. Durante o estresse, causado pelo exercício em ambiente quente, apesar de alta quantidade de água disponível para

reidratação, diversos autores demonstram a ocorrência da hipoidratação^{12,52,57-60}.

Bebidas geladas⁵² e com algum sabor^{32,58} aumentam a ingestão de líquidos devido à palatabilidade, e podem ajudar a prevenir a desidratação voluntária.

Carter & Gisolfi⁶¹ realizaram estudo para verificar se a ingestão de carboidrato e eletrólitos (C+E-4,85% polímero de glicose; 2,65% frutose; 9,2mM Na⁺; 5mM K⁺; 2,1mM Ca²⁺; 2,1mM Mg²⁺; 9,6mM Cl⁻; 250mOsm/l) *ad libitum* durante e após o exercício em ambiente quente (31,5°C e 22,3% Ura) minimizam os distúrbios associados à desidratação, quando comparada com água destilada (A).

Os sujeitos pedalarão durante três horas a 60% VO₂máx e, em seguida, foram mantidos sentados por três horas com ingestão *ad libitum*. Cada indivíduo realizou o teste duas vezes, ingerindo a solução e água. Durante o exercício, a ingestão de água foi maior que a ingestão da solução, com tendência a aumentar a temperatura corporal nos 180 minutos nas duas situações. O volume plasmático e os níveis de glicose foram maiores para a solução, não havendo diferença significativa na frequência cardíaca ou na taxa de sudorese.

Em contraste com estes resultados, Hubbard e col.⁵⁸ mostraram que quando os indivíduos andavam 14,5km em ambientes quentes consumiam mais solução (6% sacarose, ácido cítrico e ácido ascórbico) que água. Esta diferença pode ser consequência da intensidade do exercício. No estudo de Hubbard e col.⁵⁸, os sujeitos andavam 30 minutos e permaneciam em repouso por mais 30 minutos durante seis horas. A ingestão de líquido ocorria nos dois momentos e, apesar da taxa de sudorese ter sido menor no repouso, cerca de 45% da ingestão total de líquido ocorrera neste período.

No experimento de Carter & Gisolfi⁶¹, a reposição de líquido durante o período de recuperação ocorreu com mais eficiência quando ingerida solução com 7% de carboidrato mais eletrólitos. Neste período, a ingestão da solução foi significativamente maior que a de água, porém não foi determinado pelo estudo se esta diferença foi decorrente da palatabilidade da solução, do conteúdo de carboidrato ou da osmolalidade da mesma. Com a ingestão da solução, a concentração de potássio foi maior durante o exercício e diminuiu durante a recuperação, refletindo as mudanças opostas ocorridas no volume plasmático. A osmolalidade plasmática e a concentração de sódio ten-

deram a aumentar durante o exercício. Com a ingestão de água, a osmolalidade plasmática e a concentração de potássio aumentaram durante a primeira hora de exercício e foram reduzindo progressivamente. Ao final do exercício, a osmolalidade plasmática e a concentração de sódio foram significativamente menores em relação à solução. O aumento observado na primeira hora de atividade reflete a diminuição do volume plasmático. Contudo, a reposição realizada com água provoca progressiva diluição plasmática, diminuindo a osmolalidade e a concentração de sódio.

Os autores concluem que a ingestão de solução com 7% de carboidrato previne a hemoconcentração secundária que ocorre tipicamente no início da redução do volume plasmático, devido à maior osmolalidade da solução, provocando a retenção do líquido ingerido no compartimento intravascular. Assim, o volume plasmático foi mantido em níveis elevados quando comparado com a ingestão de água. No entanto, após três horas de reposição com a solução a 7%, o peso corporal dos indivíduos se manteve reduzido 1,32%. A ingestão de solução a 7% *ad libitum* durante três horas de recuperação após o exercício prolongado (3 horas a 60% $\text{VO}_{2\text{máx}}$) é insuficiente para a completa reidratação.

O Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM⁶²) sugere que sejam consumidos por volta de 100ml a 200ml de água a cada 2km-3km, como forma de evitar a desidratação. Noakes e col.⁶³ demonstraram que a ingestão de 0,5 l/h de líquido foi suficiente para evitar a desidratação durante a ultramaratona em baixa intensidade, em clima ameno. Contudo, alguns outros estudos indicam que esta quantidade pode ser insuficiente para a manutenção da hidratação em atividades com alta intensidade, como, por exemplo, o triatlo. No estudo de Millard-Stafford e col.⁵¹, apesar da reposição de 0,74l/h, o nível de desidratação chegou a 4% do peso corporal, com perda de 11% do volume plasmático. Isto demonstra a necessidade da ingestão de líquidos para triatletas durante as competições em ambientes quentes. Desidratação semelhante foi encontrada por Owen e col.⁵⁰ durante duas horas de corrida no calor, quando os sujeitos ingeriram 0,6 l/h. Já no estudo de Ryan e col.⁶⁴, em que os sujeitos ingeriram 1,05l/h durante prova de ciclismo, a desidratação encontrada foi bem menor, atingindo cerca de 1,6% do peso corporal e 2,6 % do volume plasmático.

ALTERAÇÃO DO DESEMPENHO

A capacidade de sustentar o exercício prolongado é limitada por vários fatores, entre eles a disponibilidade de carboidratos⁶⁵ e a desidratação induzida pelo exercício^{34,66}.

A ingestão de carboidratos com eletrólitos pode atenuar os sintomas da fadiga^{2,65}.

Sabe-se que a hipoidratação prejudica o desempenho em vários aspectos. Durante a atividade física, ocorre reflexo para vasodilatação venosa periférica e direcionamento do fluxo sanguíneo para a musculatura exercitada. No indivíduo hipoidratado ocorre diminuição da perfusão sanguínea, do retorno venoso⁶⁶ e aumento da temperatura corporal^{54,67}, comprometendo o desempenho em atividades prolongadas²⁰.

A elevação da temperatura corporal, associada à hipoidratação, reduz a sudorese (Fig. 5.15). Os mecanismos responsáveis por esta redução durante a hipoidratação não estão claramente definidos, mas acredita-se que tanto a hiperosmolalidade¹⁹ como a hipovolemia^{20,68} atuam neste processo.

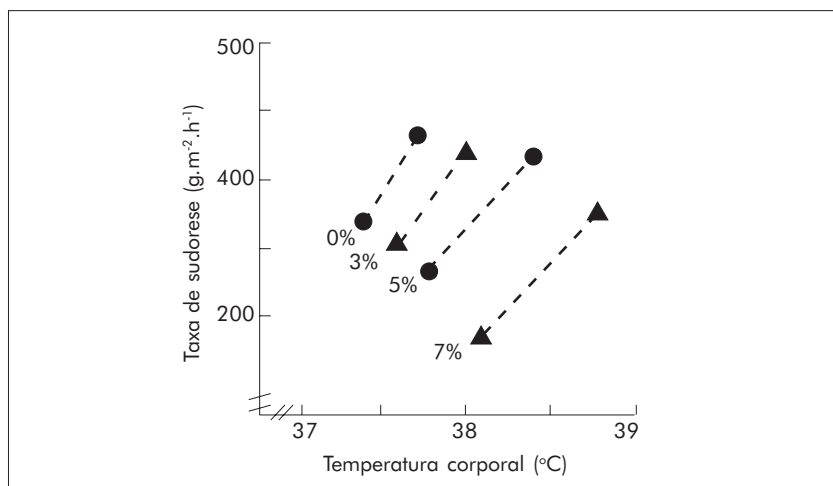


Fig. 5.15 — Taxa de sudorese relacionada com a temperatura corporal ao final do exercício no estado euidratado (0%), hipoidratado a (3%) (5%) e (7%) do peso corporal²⁰.

Muitos estudos são conduzidos com a finalidade de detectar ao mesmo tempo a influência da ingestão de carboidrato e da ingestão de água sobre o desempenho.

Below e col.⁶⁸ realizaram estudo no qual os indivíduos pedalarão durante 50 minutos, com carga correspondente a 5% acima do limiar de lactato (cerca de 80% do $\text{VO}_2\text{máx}$) a 31°C e 54% de Ura. Após os 50 minutos, os indivíduos realizaram teste de desempenho, que consistiu em pedalar 10 minutos, 10% acima do limiar de lactato. Os indivíduos ingeriram uma das quatro soluções descritas na Tabela 5.3.

Tabela 5.3			
	Água	Carboidrato	Eletrólitos
Fluido + Carboidrato (F+C)	1.330ml	6% (Gatorade) (79 gramas)	619mg de sódio e 141 mg de potássio
Fluido (F)	1.330ml		619mg de sódio e 141 mg de potássio
Carboidrato (C)	200ml	40% maltodextrina (79 gramas)	619mg de sódio e 141 mg de potássio
Placebo (P) em cápsulas	200ml		619mg de sódio e 141 mg de potássio

O objetivo do estudo era analisar os efeitos da reposição hídrica e do consumo de carboidrato, além da potencial interação entre eles. A reposição hídrica foi estudada em dois níveis: 1) ingestão de grande volume (1.330ml), correspondente a 79% da perda hídrica dos indivíduos; e 2) ingestão de pequeno volume (200ml), correspondente a 13% da perda hídrica dos indivíduos.

A influência do carboidrato também foi analisada de duas maneiras: 1) ingestão de 79g de carboidrato; e 2) não ingestão de carboidrato.

As soluções foram consumidas durante o repouso e aos 15, 25 e 34 minutos do início da atividade. Nos dois primeiros períodos, o volume ingerido foi de 20% do total da solução, e o restante (60%) no último. As cápsulas de placebo foram consumidas nos mesmos períodos. Below e col.⁶⁹ concluíram que a reposição hídrica e a ingestão de

carboidrato aumentaram o desempenho no ciclismo de alta intensidade em 6%, quando comparado com a baixa ingestão de líquido ou placebo. Observou-se que a ingestão de grande quantidade de líquido com carboidrato melhorou o desempenho em 12%, quando comparada ao placebo.

Os resultados demonstraram que a ingestão de maiores volumes, ao redor de 79% da perda hídrica, independentemente da concentração de carboidrato, é mais eficaz que a ingestão de pequenos volumes (13% da perda hídrica). Além disso, o consumo de carboidrato (79g), independentemente da reposição hídrica, é melhor para o desempenho do que nenhum consumo.

Uma das hipóteses para o aumento do desempenho a partir da grande ingestão de líquido pode ser o menor aumento da temperatura corporal e da frequência cardíaca. No entanto, é importante salientar que neste estudo os indivíduos sabiam que iriam consumir substâncias capazes de melhorar o desempenho, o que poderia influenciar os resultados.

O consumo de carboidrato não exerceu efeito sobre a manutenção da temperatura ou da frequência cardíaca, como relatado em outros estudos^{70,78}. Durante o exercício prolongado, a ingestão de carboidrato pode retardar a fadiga, melhorando o desempenho e prevenindo a hipoglicemia, mantendo a oxidação de carboidrato durante o exercício, mesmo quando a concentração de glicogênio muscular estiver reduzida^{72,73}.

Below e col.⁶⁹ observou que após 50 minutos de ciclismo (com intensidade 5% acima do limiar de lactato), seguidos de mais 10 minutos (com intensidade 10% acima do limiar de lactato), a concentração de glicose manteve-se alta, ao redor de 6-7mM, contrariando outros estudos, nos quais a ingestão de carboidrato não elevou a concentração ou oxidação de glicose durante a primeira hora de ciclismo a 70%-74% do VO_{2max} ^{72,73}. Contudo, vários autores relatam aumento do desempenho mesmo após duas horas de ciclismo nestas intensidades (Coggan & Coyle^{72,73}, Mitchell e col., 1989; Flynn e col.⁷⁴).

Coyle e col.⁷⁵ observaram que, administrando grande quantidade inicial de carboidrato (2g/kg nos 20 minutos iniciais), e 0,4g/kg a cada 20 minutos durante o ciclismo, ocorre aumento da concentração de glicose plasmática, aumentando o tempo até a exaustão. Coggan &

Coyle⁷² encontraram 18% de aumento do tempo no ciclismo para atingir a fadiga quando os sujeitos consumiram carboidrato na quantidade de 0,6g/kg de peso corporal a cada 30 minutos.

Fallowfield e col.⁶⁵ observou que a ingestão de 1g de CHO/kg/2h, após corrida prolongada em esteira a 70% do $\text{VO}_2\text{máx}$, melhora a capacidade de resistência após quatro horas de recuperação. No entanto, os níveis de reidratação foram similares para água (placebo) e solução a 6,9% de carboidrato. Os autores acreditam que a melhora no desempenho tenha ocorrido devido à maior disponibilidade de carboidrato e eletrólitos.

Neste estudo, 61% da energia foi derivada da oxidação de lipídios durante a primeira fase da corrida. Após a recuperação de quatro horas, a oxidação de lipídios aumentou 15%, enquanto que a oxidação de carboidratos foi reduzida em 40% no grupo que consumiu placebo. Esta alteração no metabolismo energético foi associada com a elevada concentração plasmática de ácidos graxos e glicerol. O consumo da solução com carboidrato manteve constante a oxidação de lipídios e aumentou 3% a concentração de carboidratos. Os autores concluíram que a reidratação, quando feita com carboidrato, diminuiu o catabolismo protéico durante a atividade, fato refletido na menor concentração de amônia plasmática. Segundo os autores, esta poderia ser uma das explicações para o aumento na resistência ao esforço neste grupo.

O exercício prolongado tem sido associado com o aumento da concentração plasmática de amônia⁷⁶. A amônia resulta do catabolismo de aminoácidos e da desaminação de adenosina monofosfatase (AMP) via “Ciclo das Purinas” (PNC)⁷⁷. A hiperamonemia causada pelo exercício tem sido associada com o início da fadiga periférica e disfunção do sistema nervoso central (SNC)⁷⁸. A ingestão de carboidrato parece inibir o metabolismo de aminoácidos e o subsequente aparecimento de amônia no plasma⁷⁹. A elevada concentração de amônia plasmática acumulada durante a atividade pelo grupo placebo pode ter reduzido o tempo de corrida.

A melhora de desempenho em atividades de curta duração e alta intensidade com o consumo de carboidratos foi amplamente discutida por Neufer e col.⁸⁰ e Johnson e col.⁸¹. O estudo de Neufer e col.⁸¹ foi realizado com sujeitos pedalando por 45 minutos a 80% do $\text{VO}_2\text{máx}$, seguidos de 15 minutos com a maior intensidade possível. Quando os sujeitos consumiram solução com 45g de carboidrato, aumentaram em

10% a intensidade, em comparação ao teste realizado com consumo de água na mesma quantidade.

No estudo desenvolvido por Johnson e cols.⁸¹, seis homens foram aclimatados durante 10 dias, oito horas por dia, a 35°C e 30% a 40% de Ura, em câmara ambiental. Após a aclimação, os indivíduos foram submetidos às mesmas condições ambientais cinco horas por dia, durante 12 semanas. Os voluntários alternavam bicicleta ergométrica e esteira a cada hora (55 minutos de exercício e cinco minutos para ingestão das soluções). A semana de experimento iniciava no domingo, e cada indivíduo consumia à vontade umas das soluções (descritas na Tabela 5.4), durante as cinco horas de exposição e nos dias seguintes, por duas semanas. Sábado repousavam em condições ambientais normais.

Tabela 5.4
Discriminação das Soluções

Solução	Sódio (mg/l)	Potássio (mg/l)	Cálcio (mg/l)	Magnésio (mg/l)	Vita- mina C (mg/l)	Carboi- drato (g/l)	Volume ingerido (ml/h)
Água I							475
Produto A	651	97	10	1,0		50	616
NaCl + glicose	424					50	478
NaCl	424						440
NaCl + KCl	424	92					445
KCl		440					450
Produto B	740	563	103	18,4	120	99	606
Água II							479
KCl		92					488
Produto C	278	43	70	7,4	176	52	529
KCl + glicose		92				50	488
Água + vitamina E							433

O objetivo do estudo era avaliar três diferentes soluções comerciais e seus ingredientes individuais a água, em comparação à água pura, para a manutenção do balanço do fluido corporal durante o exercício moderado-intenso a 35°C.

Durante a primeira e terceira hora cada indivíduo se exercitava em bicicleta ergométrica com nível de carga de aproximadamente 1,41 VO₂min. Na segunda e na primeira metade da quarta hora o exercício era realizado em esteira a 5,44km/h, com inclinação de 4%. Os últimos 15 minutos eram realizados com 10% de inclinação. No quinto dia, o protocolo era seguido imediatamente por teste de desempenho máximo em esteira, utilizando o protocolo de Balke modificado (aumento de 1% de inclinação, a cada minuto, até a exaustão).

A ingestão das soluções B e C reduziu o consumo submáximo de oxigênio, indicando sua maior eficiência sobre o metabolismo energético. O aumento na Razão de Troca Respiratória (RER) (Tabela 5.5) com o consumo desses produtos indica que houve aumento da proporção de energia derivada de carboidrato, o que pode ter contribuído para o aumento da eficiência encontrado nestes grupos. Contudo, o produto A e outras soluções contendo glicose aumentam o RER sem produzir redução similar do consumo de oxigênio. Ao final da semana, quando ingerido o produto B, houve melhora significativa no teste de desempenho comparado com qualquer outro tratamento, com exceção do produto C.

Tabela 5.5 Razão de Troca Respiratória			
	4% de inclinação	10% de inclinação	Trabalho máximo
Produto B	0,88	0,89	1,01
Produto C	0,84	0,84	1,01
Água I	0,77	0,79	0,91

Os autores concluíram que o indivíduo que consome dieta balanceada pode manter normal o balanço do fluido corporal no ambiente quente ingerindo água, ou diferentes soluções de salinas.

Tentando explicar estes resultados contraditórios, alguns autores sugerem que, estando as concentrações de glicogênio pré-exercício elevadas, a demanda de carboidrato é adequadamente suprida pela disponibilidade de glicogênio muscular e hepático. Somente quando há depleção destas reservas é que o consumo de carboidratos, com conseqüente aumento da glicose plasmática, pode alterar o desempenho^{74,82}.

Millard-Stafford e col.⁵¹ realizaram estudo em que foi feita simulação de triatlo com 1,5km de natação, 40km de ciclismo e 10km de corrida. Os sujeitos ingeriram solução com carboidrato e eletrólitos a 7% ou apenas água. Foi ingerido 2ml/kg de peso corporal (130-174ml) após a natação, a cada 8km de ciclismo e a cada 3,2 km de corrida. Os resultados encontrados demonstram que a termorregulação e as funções cardiovasculares foram mantidas semelhantes para o consumo de carboidrato e água, como encontrado em alguns estudos^{50,64,81}. Porém, alguns autores sugerem que a redução do esvaziamento gástrico de soluções com carboidrato pode comprometer a absorção de água e assim prejudicar as funções fisiológicas e o desempenho durante exercícios prolongados⁸³. Millard-Stafford e col.⁵¹ não encontraram melhora significativa no desempenho no grupo que consumiu solução com 7% de carboidrato. Um ponto diferencial deste estudo foi que a intensidade da prova foi estipulada pelos próprios sujeitos, o que pode ter causado diferença entre a simulação com consumo de carboidrato e consumo de água.

CONCLUSÃO

É extremamente importante que a hidratação ocorra antes da desidratação e antes do estímulo da sede. A ingestão de líquidos deve ocorrer antes, durante e depois da atividade física, evitando assim comprometimento da saúde do indivíduo.

O volume de água ingerido após o exercício, como forma de manter a euidratação, deverá ser igual à variação de peso ocorrida. Por exemplo, se a diferença for de 500g em uma hora de atividade, a pessoa deverá ingerir este volume no mesmo período. A reposição de fluidos para perdas hídricas maiores que 2% do peso corporal devem ocorrer com soluções contendo eletrólitos e glicose, a fim de acelerar a absorção de água e fornecer substrato exógeno. Essas medidas são

importantes para a recuperação pós-exercício e manutenção do desempenho durante a atividade.

Porém, ao introduzir estes componentes à solução é preciso tomar alguns cuidados para que o esvaziamento gástrico, a absorção intestinal e a palatabilidade não sejam prejudicados, dificultando o consumo:

- A temperatura da solução deve variar de 6 °C a 20°C, para facilitar a ingestão
- A osmolalidade da solução pode acelerar ou retardar o esvaziamento gástrico e a absorção intestinal do fluido. Deste modo, uma solução contendo entre 6% e 10% de carboidrato é mais eficiente quanto aos dois aspectos
- A concentração de sódio ideal para aumentar a taxa de esvaziamento gástrico é muito elevada, aproximadamente 5:1 (carboidrato:sódio), o que torna a solução intolerável. Assim, a relação carboidrato:sódio deve assumir valores semelhantes aos dos fluidos corporais, 12:1.
- O volume de líquido ingerido varia de acordo com a atividade e com o ambiente onde está sendo praticada. Em ambientes quentes e úmidos a necessidade de ingestão é maior do que em ambientes quentes e secos, onde a termorregulação é mais eficiente. Genericamente, é importante que a ingestão seja fracionada a cada 15 minutos a fim de facilitar o processo de esvaziamento e absorção tanto da água quanto do carboidrato — em média 250ml de solução a cada 15 minutos.

BIBLIOGRAFIA

1. Coyle EC, Montain J. carbohydrate e fluid ingestion during exercise: are there trade-offs? *Med Sci Sports Exerc* 24(6):671-678, 1992.
2. Gisolfi VG, Duchman SM. Guidelines for optimal replacement beverages for different athletic events. *Med Sci Sports Exerc* 24(6):679-687, 1992.
3. Maughan RJ. Fluid e electrolyte loss e replacement in exercise. *J Sports Sciences* 9:117-142,1991.
4. Schedl HP, Maughan RJ, Gisolfi CV. Intestinal absorption during rest e exercise: implications for formulating an oral rehydration solution (ORS). *Med Sci Sports Exerc* 26(3):267-280, 1994.

5. Greenleaf JE. Problem: thirst, drinking behavior, e involuntary dehydration. *Med Sci Sports Exerc* 24(6):645-656,1992.
6. Mauhan RJ, Noakes TD. Fluid replacement e exercise stress. A brief review of studies on fluid replacement e some guidelines for the athlete. *Sports Med* 12(1):16-31, 1991.
7. Wenger CB. Heat evaporation of sweat: Thermodynamic consideration. *J Appl Physiol* 32:456-459, 1972.
8. Shapiro Y, Pandolf KB, Goldman RF. Predicting sweat loss response to exercise, environment and cloting. *Eur J Appl Physiol* 48:93-96, 1982.
9. Engell DB, Maller O, Sawka MN et al. Thirst and fluid intake following graded hypohydration levels in humans. *Physiol Behav* 40:226-236, 1987.
10. Kirb CR, Convertino VA. Plasma aldosterone and sweat sodium concentrations after exercise and heat acclimatation. *J Appl Physiol* 61:967-970, 1986.
11. Greenleaf JE, Brock PJ, Keil LC, Morse JT. Drinking and water balance during exercise and heat acclimation. *J Appl Physiol* 54:414-419, 1983.
12. Armstrong LE, Hubbard RW, Jones BH et al. Preparing Alberto Salazar for the Heat of the 1984 Olympic Marathon. *Physician Sportsmed* 14:73-81, 1986.
13. Armstrong LE, Francesconi RP, Kraemer WJ et al. Plasma cortisol, renin and aldosterone during an intense heat acclimation program. *Int J Sports Med* 10:38-42, 1989.
14. Sawka MN, Toner MM, Francesconi RP et al. Hypohydration and exercise: effects of heat acclimation, gender and environment. *J Appl Physiol* 55:1147-1153, 1983.
15. Sawka MN, Gonzalez RR, Young AJ, Muza SR, Pandolf KB, Latzka WA, Dennis RC, Valeri CR. Polycythemia and hydration: effects on thermoregulation ond blood volume during exercise-heat stress. *Am J Physiol* 255:R456-R463, 1988.
16. Shapiro Y, Hubbard RW, Kimbrough CM et al. Physiological and hematologic responses to summer and winter dry-heat. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 50:792-798, 1981.
17. Senay LC, Christensen ML. Changes in blood plasma during progressive dehydration. *J Appl Physiol* 20:1136-1140, 1965.
18. Buskirk ER, Puhl SM., eds. *Body Fluid Balance: exercise and sport* Florida, USA. By CRC Press, Inc., 1996.
19. Senay LC. Temperature regulation and hypohydration: a singular view. *J Appl Physiol* 47:1-7, 1979.
20. Sawka MN, Young AJ, Francesconi RP, Muza SR et al. Thermoregulatory and blood responses during exercise at graded hypohydration levels. *J Appl Physiol* 59(5):1394-1401, 1985b
21. Kubica R, Nielsen B, Bonnesen A, Rasmussen IB, Stoklosa J, Wilk B. Relationship between plasma volume reduction and plasma electrolyte change after prolonged bicycle exercise, passive heating and diuretic dehydration. *Acta Physiol Pol* 34:569-579, 1983.
22. Senay LC. Relationship of evaporative rates to serum Na⁺, K⁺ and osmolarity in acute heat stress. *J Appl Physiol* 25:149-152, 1968.
23. Nose H, Mack GW, Shi X, Nadel ER. Shift in body fluid compartments after dehydration in humans. *J Appl Physiol* 65:318-324, 1988.

24. Greenleaf JE, Morimoto T. Mechanisms controlling fluid ingestion: thirst and drinking. In: Buskirk ER, Puhl SM eds. Body fluid balance: exercise and sport. Florida, USA. By CRC Press, Inc., 1996.
25. Blake WD, Lin KK. Hepatic portal vein infusion of glucose and sodium solutions on the control of saline drinking in the rat. *J Physiol London* 274:129-139, 1978.
26. Baertschi AJ, Vallet PG. Osmosensitivity of the hepatic portal vein area and vasopressin release in rats. *J Physiol London* 315:217-230, 1981.
27. Ishiki K, Morita H, Hosomi H. Reflex control of renal nerve activity originating from the osmoreceptors in the hepatportal region. *J Auton Nerv Syst* 36:139-148, 1991.
28. Passo SS, Thornborough JR, Rothballe AAB. Hepatic receptors in control of sodium excretion in anesthetized cats. *Am J Physiol* 224:373-375, 1973.
29. Stoppini L, Baertschi AJ. Activation of portal-hepatic osmoreceptors in rats: Role of calcium, acetylcholine and cyclic AMP. *J Auton Nerv Syst* 11:297-308, 1984.
30. Yawata T, Okuno T, Nose H et al. Change in salt appetite due to rehydration level in rats. *Physiol Behav* 40:363-368, 1987.
31. Kawabata T, Okuno T, Morimoto T. The effect of dehydration level on the NaCl concentration chosen by rats. *Physiol Behav* 53:731-736, 1993.
32. Morimoto T, Miki K, Nose H, Yamada S, Hirakawa K, Matsubara C. Changes in body fluid volume and its composition during heavy sweating and the effect of fluid and electrolyte replacement. *Jpn J Biometeorol* 18:31-39, 1981.
33. Costill DL, Colé R, Fink W. Muscle water and electrolytes following varied levels of dehydration in man. *J Appl Physiol* 40:6-11, 1976.
34. Armstrong LE, Costill DL, Fink WJ. Influence of diuretic-induced dehydration on competitive running performance. *Med Sci Sports Exerc* 17:456-461, 1985a.
35. Convertino VA. Fluid shifts and hydration state: effects of long-term exercise. *Can J Sports Sci* 12:1365-1395, 1987.
36. Brandenberger G, Candas V, Follenius M, Libert JP, Kahn JM. Vascular fluid shifts and endocrine responses to exercise in the heat. *Eur. J Appl Physiol* 55:123-129, 1986.
37. Francesconi RP, Sawka MN, Pandolf KB. Hypohydration and heat acclimation: plasma renin and aldosterone during exercise. *J Appl Physiol* 55:1790-1794, 1983.
38. Francesconi RP, Sawka MN, Pandolf KB, Hubbard RW, Young, AJ, Muza S. Plasma hormonal responses at graded hypohydration levels during exercise-heat stress. *J Appl Physiol* 59:1855-1860, 1985.
39. Convertino VA, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE. Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *J Appl Physiol* 50:123-128, 1981.
40. Convertino VA, Keil LC, Greenleaf JE. Plasma volume, renin and vasopressin responses to graded exercise after training. *J Appl Physiol* 54:508-514, 1983.
41. Gisolfi CV, Lamb DR eds. Fluid homeostasis during exercise. Carmel, Ind. Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine, 1990, 3v.

42. Nose HT, Morimoto T, Ogura K. Distribution of water losses among fluid compartments of tissues under thermal dehydration in the rat. *Jpn J Physiol* 33:1019-1029, 1983.
43. Adolph EF, Dill DB. Observations on water metabolism in the desert. *Am J Physiol* 123:369-378, 1938.
44. Leaf A. On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro. *Biochem J* 62:241-248, 1956.
45. Leaf A. Maintenance of concentration gradients and regulation of cell volume. *Ann NY Acad Sci* 73:396-404, 1959.
46. Costill DL, Saltin B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *J Appl Physiol* 37:679-683, 1974.
47. Coyle EF, Costill DL, Fink WJ, Hoopes DG. Gastric emptying rates of selected athletic drinks. *Res Q* 49:119-124, 1978.
48. Mitchell JB, Costill DL, Houmard JA, Flynn MG, Fink WJ, Beltz JD. Effects of carbohydrate ingestion on gastric emptying and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 20:110-115, 1988.
49. Neuffer PD, Costill DL, Fink WJ, Kirwan JP, Fielding RA, Flynn MG. Effects of exercise and carbohydrate composition on gastric emptying. *Med Sci Sports Exerc* 18:658-662, 1986.
50. Owen MD, Kregel KC, Wall PT et al. Effects of carbohydrate ingestion on thermoregulation, gastric emptying, and plasma volume during exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 18:568-575, 1986.
51. Millard-Stafford M, Sparling PB, Rosskopf LB et al. Carbohydrate-electrolyte replacement during a simulated triathlon in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 22(5):621-628, 1990.
52. Armstrong LE, Hubbard RW, Szlyk PC, Matthew WT, and Sills, I.V. Voluntary dehydration and electrolyte losses during prolonged exercise in the heat. *Aviat Space Environ Med* 56:765-770, 1985b.
53. Szlyk PC, Sills IV, Francesconi RP, Hubbard RW, Armstrong, LE. Effects of water temperature and flavoring on voluntary dehydration in men. *Physiol and Behav* 45:639-647, 1989.
54. Neuffer PD, Young AJ, Sawka MN. Gastric emptying during exercise: effects of heat stress and hypohydration. *Eur J Appl Physiol* 58:433-439, 1989.
55. Gisolfi CV et al.. Effect of concentration in a carbohydrate-electrolyte solution on intestinal absorption. *Med Sci Sports Exerc* 27(10):1414-1420, 1995.
56. Bar-Or O, Dothan R, Inbar O, Rotshtein A, Zonder H. Voluntary hypohydration in 10 to 12- year old boys. *J Appl Physiol* 48:104-108, 1980.
57. Buskirk ER, Beetham WP. Dehydration and body temperature as a result of marathon running. *Med Sport* 37:493-506, 1960.
58. Hubbard RW, Sandick BL, Matthew WT. Voluntary dehydration and alliesthesia for water. *J Appl Physiol* 57:868-875, 1984.
59. Millard-Stafford M. Fluid replacement during exercise in the heat. *Sports Med* 13(4):223-233, 1992.
60. Pugh LGCE, Corbett JL, Johnson RH. Retal temperature, weight losses, and sweat rates in marathon running. *J Appl Physiol* 23(3):347-352, 1967.
61. Carter JE, Gisolfi CV. Fluid replacement during and after exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 21:523-539, 1989.

62. American College of Sports Medicine. Position stand on the prevention of thermal injuries during distance running. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19:529-533, 1987.
63. Noakes TD, Adams BA, Myburgh KH, Greef C, Lortz T, Nathan M. The danger of an inadequate water intake during prolonged exercise: a novel concept re-visited. *Eur J Appl Physiol* 57:210-219, 1988.
64. Ryan AJ, Bleiler TL, Carter JE et al. Gastric emptying during prolonged cycling exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 21:52-58, 1989.
65. Fallowfield JL, Williams C, Rabindar S. The influence of ingesting a carbohydrate-electrolyte beverage during 4 hours of recovery on subsequent endurance capacity. *International Journal of Sport Nutrition* 5:285-299, 1995.
66. Sawka MN, Young AJ, Cadarette BS, Levine L, Pandolf KB. Influence of heat stress and acclimation on maximal aerobic power. *Eur J Appl Physiol* 53:294-298, 1985a.
67. Cadarette BS, Sawka MN, Toner MM, Pandolf KB. Aerobic fitness and the hypohydration response to exercise-heat stress. *Aviat Space Environ Med* 55:507-512, 1984.
68. Fortney SM, Nadel ER, Wenger CB et al. Effect of blood volume sweating rate and body fluids in exercising humans. *J Appl Physiol* 51:1594-1600, 1981.
69. Below PR, Mora-Rodríguez R, González-Alonso J et al. Fluid and carbohydrate ingestion independently improve performance during 1h of intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 27(2):200-210, 1995.
70. McHardy GJR. Relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood. *Clin Sci* 32:299-309, 1967.
71. Rothstein A, Towbin E. Blood circulation and temperature of men dehydration in the heat. In: Adolph EF ed. *Physiology of man in the desert*. Interscience Publishers, Inc., p.172-196, 1947.
72. Coggan AR, Coyle EF. Effect of carbohydrate feedings during high-intensity exercise. *J Appl Physiol* 65:1703-1709, 1988.
73. Coggan AR, Coyle EF. Carbohydrate ingestion during prolonged exercise: effects on metabolism and performance. In: Holloszy, J.O., ed. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 19v. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1991. p.1-40.
74. Flynn MG, Costill DL, Hawley JA. Influence of select carbohydrate grinks on cycling performance and glycogen use. *Med Sci Sports Exerc* 19:37-40, 1987.
75. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK et al. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrates. *J Appl Physiol* 61:165-172, 1986.
76. Broberg, S, Sahlin K. Hyperammonemia during prolonged exercise: An effect of glycogen depletion. *J Appl Physiol* 65(6):2475-2477, 1988.
77. Lowenstein JM. Ammonia production in muscle and other tissue: the purine nucleotide cycle. *Physiol Rev* 52:382-414, 1972.
78. Banister EW, Cameron BJC. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int J Sports Med* 11(Suppl.2):S129-142, 1990.
79. Wagenmakers AJM, Beckers EJ, Brouns F et al. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during

- exercise. *Am J Physiol* 260:E883-E890, 1991.
80. Neuffer PF, Costill DL, Flynn MG, Kirwin JB, Mitchell JB, Houmard J. Improvements in exercise performance: effects of carbohydrate feedings and diet. *J Appl Physiol* 62(3):983-988, 1987.
 81. Johnson HL, Nelson RA, Consolazio CF. Effects of electrolyte and nutrient solutions on performance and metabolic balance. *Med Sci Sports Exerc* 20:26-33, 1988.
 82. Wolfe RR, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metab Clin Exp* 28:210-220, 1979.
 83. Fordtran JS, Saltin B. Gastric emptying and intestinal absorption during prolonged severe exercise. *J Appl Physiol* 23:331-335, 1967.

Produção de Espécies Reativas de Oxigênio Durante a Atividade Motora e Mecanismos de Defesa

Reury Frank Pereira Bacurau
Luís Fernando Bicudo Pereira Costa Rosa

ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Durante os processos de fornecimento de energia, o organismo pode utilizar o oxigênio no processo de oxidação dos substratos energéticos (ácidos graxos livres, aminoácidos e carboidratos).

A redução do oxigênio ocorre, preferencialmente, de forma tetravalente, ou seja, a molécula recebe quatro elétrons, formando água. Em geral, uma fração de 2% a 5% do total do oxigênio é reduzida de forma univalente, recebendo um elétron por vez. Nesta situação, com a chegada do primeiro elétron, o oxigênio é convertido a ânion superóxido (O_2^-). Este, por sua vez, recebe um segundo elétron e é convertido ao peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que, recebendo o terceiro elétron, gera o radical hidroxila ($OH^\cdot$). Este, por último, irá gerar água^{1,2}. (Fig. 6.1)

O peróxido de hidrogênio ou água oxigenada pode ainda difundir-se pelas membranas (mitocondrial e celular), ficando suscetível a

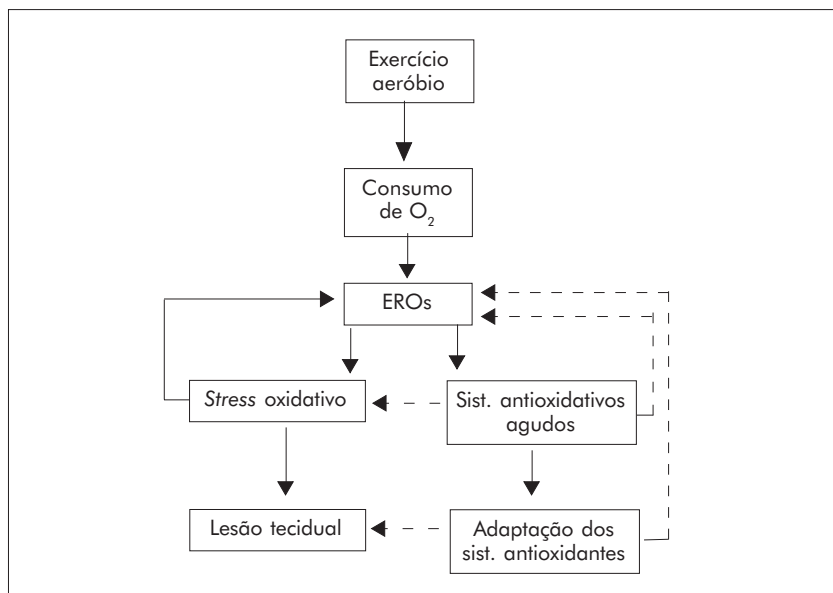


Fig. 6.1 — Produção de radicais livres durante o exercício e resposta antioxidativa.

reagir com outros elementos que possam ceder-lhe um elétron. Dentre esses elementos, figuram os chamados metais de transição (Fe^{++} , Cu^{+}), moléculas que apresentam elétrons desemparelhados, e podem converter o peróxido de hidrogênio ao radical hidroxila ($\text{OH}^{\cdot}$). Esta ocorrência recebe o nome de reação de Fenton (Fig. 6.2).

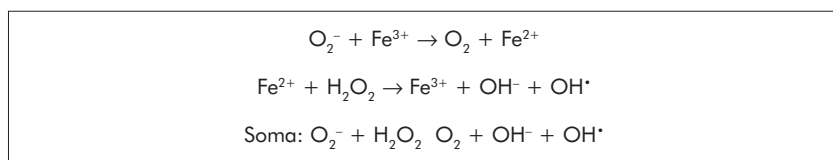


Fig. 6.2 — Reação de Fenton.

Este processo de redução do oxigênio (univalente) promove a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs — ânion superóxido, radical hidroxila e peróxido de hidrogênio). Estas espécies apresentam como

característica grande reatividade e uma meia-vida muito curta (radical hidroxila 10^{-9} segundos; ânion superóxido decai a peróxido de hidrogênio em $4,5 \times 10^5$ milissegundos — Sies³; Cadenas 1989).

As EROs, quando produzidas dentro dos limites fisiológicos de 2% a 5%, possuem uma série de funções, tais como a degradação oxidativa de aminoácidos, a biossíntese de ácidos graxos insaturados, produção de neuromediadores (neurotransmissores e neuromoduladores), destruição de antígenos em células fagocitárias, etc. (Lessi, 1986). Entretanto, uma vez que as EROs são extremamente reativas, podendo lesar uma série de estruturas do organismo, como membranas plasmáticas e o DNA das células, elas adquirem caráter prejudicial quando o balanço entre sua produção e regulação desequilibra-se em favor da primeira.

Quando sofrem a ação das EROs, as estruturas lesadas tornam-se incompatíveis com suas funções⁴, fato que tem sido associado a uma série de processos patológicos, tais como: enfisema, catarata, envelhecimento precoce, distúrbios neurológicos, problemas cardiovasculares e câncer (Singh⁵; Cutler, 1991; Ji⁶; Jenkins⁷; Goldfarb¹).

Diversos fatores têm sido mencionados como possíveis indutores do aumento da produção de EROs, dentre eles a atividade física⁵. Na verdade, existem crescentes evidências de que a atividade motora é um fator que promove o aumento da produção das EROs em níveis prejudiciais ao organismo⁵, embora existam evidências de que sua prática regular possa potencializar a elevação das defesas endógenas (superóxido dismutase — SOD, catalase — CAT e glutathione peroxidase — GPX) contra EROs⁶.

As evidências relacionam a atividade motora com o aumento da produção dos radicais de oxigênio, porém, os mecanismos propostos para explicar essa produção são diferenciados para a atividade intensa e para a atividade motora moderada.

MECANISMO DE PRODUÇÃO DE EROs NA ATIVIDADE FÍSICA MODERADA

Durante a atividade motora moderada (intensidade $\geq 70\%$ do $VO_{2\text{máx}}$), o consumo de oxigênio na massa muscular exercitada pode aumentar de 10 a 40 vezes acima dos valores observados durante o repouso (Singh⁵; Packer, 1992; Alessio⁴), em paralelo com alterações da

ordem de 10 a 15 vezes no VO_2 . Este quadro de consumo elevado de O_2 , associado a um maior fluxo de substratos pelo ciclo de Krebs e cadeia transportadora de elétrons, aumenta significativamente o total de EROs produzidas^{1,2,4,8}.

Esta produção aumentada decorre, em parte, de um escape funcional oriundo de falha na atividade da citocromo oxidase (E.C. 1.9.3.1), fazendo com que o organismo utilize uma forma aceptora alternativa de elétrons. Ocorre, então, a transferência de quatro elétrons à coenzima Q (um carreador de elétrons da cadeia transportadora de elétrons), que é lipossolúvel e, devido ao aumento na temperatura local (provocado pela hiperatividade metabólica), transita com maior facilidade pelas membranas celulares, aumentando, desta forma, a possibilidade de transferência unieletrônica para o oxigênio (Rowland⁹; Leningher, 1991).

MECANISMO DE PRODUÇÃO DE EROs NA ATIVIDADE FÍSICA INTENSA

Existem evidências de que o processo de isquemia-reperfusão propicia a excessiva produção de EROs, causando danos teciduais^{5,9}.

Na realização da atividade motora, o fluxo sanguíneo é direcionado para o músculo exercitado, resultando em diminuição do suprimento sanguíneo para outros órgãos, em especial o rim, fígado e intestino (Mcardle, 1990). Nestas circunstâncias, a xantina desidrogenase (E.C. 1.1.1.204) passa à forma de xantina oxidase (E.C. 1.2.3.22). A primeira enzima, no repouso, utiliza NADH; a segunda, na recuperação do esforço intenso, durante a fase de reperfusão, transferirá um elétron à molécula de oxigênio, gerando o ânion superóxido⁹.

Ainda durante a atividade física intensa, outros mecanismos geradores de EROs são descritos, como o aumento das catecolaminas circulantes, aumento na produção de ácido láctico, elevados níveis de auto-oxidação da hemácia e mesmo a hipertermia, a partir da indução de desacoplamento mitocondrial^{10,11}.

MECANISMOS DE DEFESA CONTRA AS EROs

Para impedir a ação destrutiva das EROs sobre o organismo, há nele componentes que atuam como antioxidantes. Segundo Halliwell

& Gutteridge¹², antioxidante é “qualquer substância que, presente em baixas concentrações comparadas àquelas de um substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação daquele substrato”. Já para Krinsky¹³, antioxidante é um “componente que protege sistemas biológicos contra os efeitos dos processos potencialmente prejudiciais ou reações que podem causar oxidações excessivas”. Dentre as substâncias que apresentam propriedades antioxidantes, estariam substâncias tanto de natureza exógena (nutrientes) quanto de natureza endógena (enzimas)³.

DEFESAS EXÓGENAS

Esses nutrientes ajudam as defesas enzimáticas (endógenas) no combate aos efeitos deletérios das EROs, pois as defesas endógenas, por si só, têm uma capacidade limitada de manter as EROs dentro de limites toleráveis pelo organismo (Singh⁵; Bendich¹⁴; Cutler, 1991; Jenkin⁷; Goldfarb¹; Kanter⁸).

VITAMINA E (α -TOCOFEROL)

Biologicamente, são conhecidos quatro tipos de tocoferol, entretanto, o α -tocoferol é o mais importante dentre eles, pois, além de possuir maior atividade antioxidante, é a forma predominante nos tecidos humanos, não podendo ser sintetizado pelos mamíferos (Robinson, 1991; Halliwell & Gutteridge¹²).

A vitamina E possui característica lipossolúvel, sendo que sua solubilidade em lipídios se dá pela fração polar, assim, esta localiza-se nas membranas celulares, mitocondrial e plasmática¹, encontrando-se também em lipoproteínas do sangue e na glândula adrenal. A extremidade polar da vitamina E localiza-se na parte externa da membrana (região aquosa). Assim, esta vitamina pode reagir com as EROs, protegendo as células e, mais especificamente, suas membranas contra a ação dos radicais peróxido, convertendo-se de tocoferol em tocoferil. A reconversão do tocoferil em tocoferol ocorrerá, então, pela ação de substâncias solúveis em água, como, por exemplo, a vitamina C^{1,15} (Fig. 6.3).

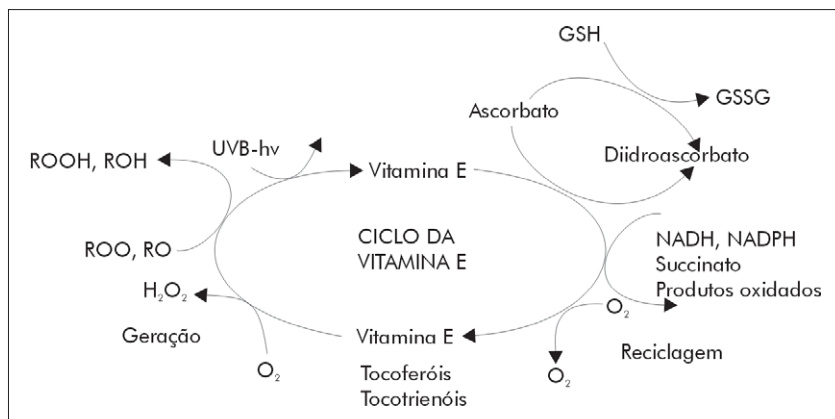


Fig. 6.3 — Esquema de atuação da vitamina E como antioxidante.

A suplementação com vitamina E, porém, não se faz necessária, uma vez que não se demonstrou ainda a existência de quadros claros de deficiência desta vitamina em humanos. Os estudos relacionados ao assunto, a maioria feita em ratos, apontam para uma deficiência acentuada desta vitamina somente em animais alimentados, por longos períodos, com dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados e ferro¹. Neste caso, observa-se, nestes animais, redução de 40% na resistência ao esforço, perda do controle do fluxo respiratório mitocondrial e aumento da lipoperoxidação pós-exercício. Por outro lado, a suplementação de vitamina E, mesmo que envolvendo megadoses (até 200 vezes a recomendação diária), não apresenta risco à saúde. Baseados nestes dados, alguns autores sugerem que atletas envolvidos em programas de treinamento, que incluam atividades intensas e prolongadas, recebam até 15 vezes a dose recomendada de 15UI/dia.

VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)

As plantas e a maioria dos animais podem sintetizar a vitamina C a partir de glicose, mas humanos e alguns outros animais, como os primatas, perderam tal capacidade (deficiência enzimática) durante seu processo evolutivo, necessitando, portanto, consumi-la através da dieta.

A vitamina C apresenta característica de solubilidade em água. E, segundo Krinsky¹³, pode ser classificada como um antioxidante

extracelular, uma vez que se localiza no plasma, líquido sinovial e fluido cerebrospinal, sendo encontrada, também, em altas concentrações na forma de ascorbato nas glândulas adrenais, no cérebro e nas glândulas salivares. Sua função antioxidante vai depender tanto da concentração de ascorbato como da presença de metais de transição no meio^{1,15}. Os metais de transição catalisam sua rápida oxidação a expensa de oxigênio molecular (sais de cobre são os melhores para tal função)¹².

A vitamina C, por ser hidrossolúvel, apresenta-se capaz de entrar em contato com a porção hidrofílica da vitamina E (Sarkson, 1991; Ji¹⁶) e, caso esta tenha sido oxidada, pode reverter este processo a partir da doação de um elétron para a vitamina E. Neste processo a vitamina C é oxidada, formando, porém, um radical com menor ação lesiva, na forma de radical semi-hidroascórbico. Este último não é particularmente reativo, sendo convertido a diidroascorbato¹². Além deste destino metabólico, o radical semi-hidroascorbato pode ser reconvertido a ascorbato pela enzima diidroascorbato redutase, na presença de glutatona reduzida, ou pela ação da semi-hidroascorbato redutase, na presença de NADH. Vale a pena lembrar, porém, que a vitamina C em excesso ($\pm 1\text{mM}$) pode servir como pró-oxidante^{16,17}.

A vitamina C, além deste papel antioxidante, participa de outros fenômenos biológicos, como a síntese de colágeno, hormônios e neurotransmissores^{11,17}. Como a necessidade individual diária depende de diversos fatores, como temperatura, tabagismo, exposição a metais pesados, tempo da atividade física diária, e intensidade da mesma^{1,11}, vários autores postulam que indivíduos fisicamente ativos e submetidos a condições de vida estressantes ingiram quantidades elevadas de vitamina C diariamente. O excesso, porém, pode produzir vários distúrbios fisiológicos, como: cálculo renal, trombocitose, redução no tempo de coagulação, distúrbios gastrointestinais e hemólise^{11,18}. Além disso, existem relatos de que, na presença de ferro, a vitamina C se transforma em um potente pró-oxidante, capaz, em alguns casos, de causar a morte, como o ocorrido com três atletas de resistência que utilizavam megadoses desta vitamina¹⁹. Outro fator de risco a se considerar, no tocante à sobredose de vitamina C, é a capacidade individual de retenção de ferro pelo organismo, uma vez que predisposições genéticas podem levar o indivíduo a apresentar retenção aumentada do metal. Nestes casos, a dose máxima diária não deve exceder 500mg¹⁷.

β -CAROTENO

O β -caroteno atua como antioxidante eliminando EROs e, embora lipossolúvel, não apresenta a mesma distribuição subcelular da vitamina E. Por apresentar longas cadeias de dupla ligação conjugadas, o β -caroteno é um excelente alvo para o ataque das EROs, poupando, assim, o organismo¹³.

Existem evidências de que o β -caroteno seja mais efetivo a baixas pressões de oxigênio, quadro que ocorre provavelmente em muitos tecidos sob condições fisiológicas como o exercício. Por atuar neste tipo de ambiente, sua ação é tida como complementar à ação da vitamina E, considerada mais eficiente a pressões de oxigênio relativamente mais altas⁵. Burton & Ingold (*apud* Krinsky⁵) testaram a efetividade do β -caroteno em diversas pressões de oxigênio e relataram que sua ação é mais efetiva a uma pressão de 15 torr (2% de oxigênio) do que a uma pressão de 150 torr (20% de oxigênio). Já a uma pressão de 760 torr (101,3% de oxigênio) o β -caroteno atua como pró-oxidante. Assim, em situações de aumento da pressão parcial de oxigênio no organismo, o β -caroteno apresenta pouca efetividade como antioxidante.

DEFESAS ENDÓGENAS

O organismo apresenta-se equipado com sistemas naturais de defesa contra as EROs, que, mais do que defender, mantém suas concentrações em níveis compatíveis com a atividade biológica. Neste sistema destacam-se a enzima superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPX). Este sistema atua em consonância com os demais sistemas antioxidantes. Em geral as vitaminas antioxidantes estão envolvidas na neutralização do oxigênio singlete e no reparo dos danos provocados por esta ERO, o sistema glutathione reduzida/glutathione oxidada e outros compostos com grupos tióis tem como papel manter o potencial redox do organismo e as enzimas antioxidantes, promovendo a redução univalente das EROs. A função destas enzimas, porém, requer a participação de diversos sistemas enzimáticos capazes de gerar fatores redutores como o NADH e o NADPH e, portanto, estão na dependência da manutenção da integridade metabólica celular. As concentrações de antioxidantes são influenciadas por inúmeros fatores fisiológicos, patológicos e nutricional.

nais. Durante o exercício moderado, até 70% do $\text{VO}_2\text{máx}$, por exemplo, alguns autores observaram, inclusive, o transporte interórgãos de antioxidantes²⁰.

Superóxido Dismutase (E.C. 1.15.1.1)

A superóxido dismutase (SOD) está distribuída por todas as células que possuem metabolismo aeróbio, embora possa ser encontrada em bactérias estritamente anaeróbias¹². Nos organismos vivos, a enzima pode apresentar-se sob três formas, cada uma delas com um metal de transição em seu centro ativo, Cu-Zn-SOD, Mn-SOD e Fe-SOD. A última forma (Fe-SOD) é encontrada em organismos procariontes, sendo que os eucariontes possuem as outras duas formas, a Mn-SOD (mitocondrial) e a Cu-Zn-SOD (citoplasmática) (Robinson, 1991; Allen²¹).

A SOD catalisa a reação de dismutação do O_2^- a H_2O_2 da seguinte maneira:



Pelo fato de o radical ânion superóxido ser por si só instável, a reação de dismutação do mesmo ocorre normalmente em meio aquoso, tendo a SOD o papel de acelerar o processo, que ocorre mais rapidamente em baixos valores de pH, situação corriqueira durante a atividade física intensa¹². Na natureza a meia-vida do ânion superóxido é de cerca de sete segundos, na presença de $0,35\mu\text{M}$ de SOD, cai para 0,5 milissegundo.

O ânion superóxido não é altamente tóxico, mas pode retirar elétrons de compostos biológicos próximos ao seu centro de geração, como a membrana interna da mitocôndria, gerando assim uma reação em cadeia com a alteração seqüencial de diversas substâncias envolvidas no metabolismo intermediário, assim como permitir a geração de substâncias tóxicas ao organismo.

A SOD apresenta, no músculo esquelético, atividade elevada, semelhante àquela observada para o músculo cardíaco. De fato, em mamíferos os sítios com maior atividade SOD são fígado, rim, cérebro,

adrenal e músculos cardíaco e esquelético. A atividade da enzima, porém, não apresenta diferença em função do tipo de fibra muscular. Este sistema enzimático, assim como os demais presentes no músculo, apresenta-se suscetível ao treinamento físico²⁰.

Catalase (E.C. 1.11.1.6)

Em animais a catalase (CAT) está presente na maioria dos órgãos do corpo, sendo especialmente concentrada no fígado e nos eritrócitos, cérebro, coração e músculo esquelético, onde, porém, aparece em menores concentrações. Sua função é converter a H_2O_2 em H_2O através da seguinte reação:



Esta função é dividida com a enzima GPX, embora a afinidade pelo substrato, especificidade e sítios de localização sejam diferentes, permitindo assim uma compartimentalização dos dois sistemas.

A enzima possui quatro subunidades (MW — 240.000), cada uma contendo um grupo heme (Fe II — protoporfirina) ligado ao sítio ativo e um NADPH para estabilizá-la. Tem distribuição ampla pela célula, sendo encontrada em maiores concentrações nas organelas denominadas peroxissomas. Aparece no músculo esquelético, porém, ao contrário da SOD, para esta enzima observa-se uma atividade maior em fibras vermelhas que em fibras brancas²⁰.

Glutathione Peroxidase (E.C. 1.11.1.9)

Os tecidos que apresentam maior atividade desta enzima são coração, pulmões e cérebro. Já o tecido que apresenta uma das atividades mais baixas é o músculo esquelético.

Alguns estudos têm revelado a existência de dois tipos dessa enzima em diversos tecidos animais, uma contendo selênio e outra não. Essa última enzima não agiria com o peróxido de hidrogênio, mas somente com hidroperóxidos orgânicos¹². A relação entre o balanço dos dois tipos de enzimas depende da atividade específica dos diferentes

tecidos corporais e conforme a espécie animal. Por exemplo, no fígado humano 84% da atividade da glutathione peroxidase foi atribuída à glutathione não-dependente de selênio¹².

A GPX age sobre o H_2O_2 convertendo-o em água, podendo agir, também, sobre os lipídios peroxidados tornando-os hidroxilados e reverter a oxidação das proteínas²⁰.

A glutathione (substrato da GPX), após reagir com EROs, é convertida à glutathione oxidada (GSSG), podendo ser reconvertida à glutathione reduzida (GSH) pela ação da enzima glutathione redutase (E.C.1.6.4.2), às expensas de NADPH^{1,2}. Essa enzima também utiliza como substrato a glutathione podendo encontrá-la em duas formas: glutathione reduzida (GSH) e glutathione oxidada (GSSG), sendo que a maior parte da mesma encontra-se sob a primeira forma¹².

A GPX apresenta alta especificidade pelo doador de hidrogênio GSH e também especificidade moderada por hidroperóxidos, incluindo hidroperóxidos de ácidos graxos de cadeia longa e derivados de nucleotídeos. Esta característica permite, à GPX, atuar como um versátil removedor de hidroperóxidos da célula, prevenindo a progressão de processos de lipoperoxidação e lesão ao DNA e RNA. A enzima aparece tanto no citoplasma quanto na mitocondria das células e apresenta grande sensibilidade ao ânion superóxido, capaz de oxidar seu resíduo seleno-cisteína, provocando assim sua inativação. A ação do ânion superóxido normalmente é bloqueada pela presença de SOD e GSH próximos à GPX. A enzima é suscetível a alterações das concentrações de selênio presentes na dieta, principalmente a forma citoplasmática, sendo a mitocondrial mais resistente a estas variações. Alguns estudos mostram que animais de laboratório, alimentados desde o nascimento, por oito semanas, com dietas pobres em selênio, apresentam redução significativa na atividade da GPX^{16,20}.

O funcionamento adequado da GPX depende das concentrações de GSH, que, durante os processos antioxidativos, é convertido em GSSG (glutathione oxidada). A reconversão de GSSG a GSH é feita pela enzima glutathione redutase, utilizando como co-fator, NADPH gerado na via das pentose-fosfato, na reação catalisada pela glicose-6-fosfato desidrogenase, ou, no músculo esquelético, também pela isocitrato desidrogenase, outro sítio capaz de gerar NADPH. Embora não seja considerada, classicamente, como uma enzima antioxidante, a glutathione redutase, por seu papel de reconversão de GSSG em GSH, e pela

sua distribuição celular, pareada com a da GPX, pode ser considerada uma enzima auxiliar (Fig. 6.4).

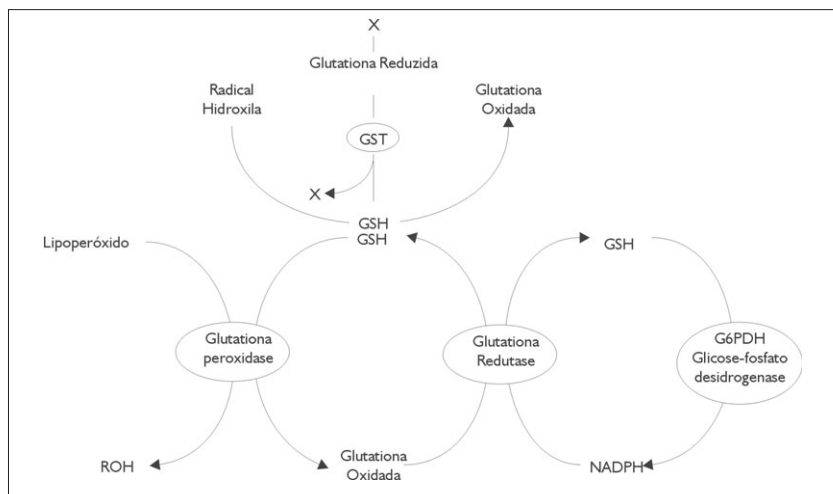


Fig. 6.4 — Função antioxidante da glutatona peroxidase.

ATIVIDADE MOTORA E ENZIMAS ANTIOXIDANTES

EFEITO AGUDO

SOD, CAT e GPX formam a primeira linha no combate ao desequilíbrio na formação de EROs durante o exercício, devendo, portanto, apresentar algum tipo de modulação da sua atividade em função da realização de atividade física. De fato, observa-se que uma sessão de exercício agudo é suficiente para aumentar a atividade da SOD em diversos tecidos. Este aumento, porém, ainda não tem seu mecanismo totalmente elucidado. Alguns autores propõem que, por ter sua atividade induzida pela presença de ânion superóxido, o aumento observado para a SOD seria uma demonstração inequívoca do aumento na geração desta espécie reativa durante a atividade. Alguns grupos, porém, discordam desta possibilidade de indução por acreditarem que a meia-vida curta do ânion superóxido não lhe permitiria atuar como sinalizador nesse processo de indução e aumento de atividade da SOD, propondo, então, que o mecanismo envolva outras etapas^{16,20}.

A CAT também apresenta atividade aumentada após uma sessão de exercício agudo, porém esta ativação parece estar restrita a alguns sítios, como o músculo em atividade. Este aumento não pode, porém, ser vinculado a um aumento na produção de peróxido de hidrogênio durante o exercício, uma vez que este, embora seja um indutor positivo da enzima, é gerado preferencialmente na mitocôndria, onde é substrato para a GPX, enquanto a CAT tem localização preferencial nos peroxissomas^{16,20}.

A atividade da GPX tem demonstrado resultados discrepantes em resposta ao exercício agudo. Um fato interessante, porém, é o aumento da atividade da glutathione redutase observado no músculo de ratos treinados. Este aumento de atividade da glutathione redutase pode ter a função de aumentar a eficiência do ciclo de interconversão GSSG/GSH e garantir substrato para a GPX.

Fica evidente, portanto, que o aumento do estresse oxidativo, promovido pela atividade física, é capaz de promover aumento na atividade das enzimas antioxidantes, provavelmente por mecanismos de regulação alostérica ou modulação covalente, uma vez que nenhum autor conseguiu, ainda, demonstrar aumento de síntese protéica em células de eucariotos induzida por EROs.

EFEITO CRÔNICO

Nas últimas décadas tem surgido uma série de evidências que demonstram ser o treinamento crônico capaz de regular o estado e a atividade dos sistemas antioxidativos enzimáticos. Este fato não seria nenhuma surpresa se fizéssemos uma análise evolutiva do surgimento e distribuição deste sistema no reino animal. Seres anaeróbios não apresentam estes sistemas, que, ao que tudo indica, surgiram há cerca de dois bilhões de anos paralelamente ao surgimento do oxigênio. Da mesma forma, animais silvestres apresentam atividade maior das enzimas antioxidantes que seus similares domesticados. Além disso os animais silvestres apresentam nos tecidos submetidos a maiores tensões de oxigênio defesas mais desenvolvidas. O mesmo ocorre em relação aos diferentes tipos de fibras musculares, uma vez que aquelas do tipo I apresentam maior capacidade de defesa que as do tipo IIa e IIb, respectivamente¹⁶.

Sabendo-se tratar o exercício de uma situação na qual existe maior perfusão de oxigênio pelo músculo exercitado, e que estes sistemas são

induzíveis pelo estresse oxidativo, parece claro que o treinamento é capaz de promover adaptação deste sistema à nova condição de elevada tensão de oxigênio a que o músculo se submete. De fato, diversos estudos têm demonstrado que o treinamento é capaz de promover, no músculo esquelético, aumento na atividade da SOD e da GPX, mostrando-se a CAT mais resistente a este tipo de modulação. Estudos de Powers^{16,22} demonstram que o treinamento induz aumento da atividade da SOD em fibras tipo I como resposta ao tempo de duração da atividade, e da GPX em fibras tipo IIa também como resposta a este mesmo parâmetro. Para ambas as enzimas o autor e seu grupo não observaram nenhum efeito da intensidade sobre elas. A intensidade do exercício parece ser importante, porém, para as adaptações do sistema enzimático antioxidante, principalmente da SOD, no miocárdio de atletas.

A importância fisiológica destas adaptações, porém, não está ainda totalmente esclarecida, uma vez que alterações na eficiência de outros sistemas enzimáticos, principalmente mitocondriais, também podem estar colaborando para uma redução na propagação de lesões oxidativas pela redução do desvio do oxigênio dos processos de redução tetraivalente.

RADICAIS LIVRES, FADIGA E LESÕES MUSCULARES

O exercício, devido a esta capacidade de gerar EROs, pode apresentar efeitos deletérios. Estes efeitos são classificados genericamente em dois grupos: fadiga e lesão. A distinção entre eles não está bem estabelecida, uma vez que a fadiga é definida como a incapacidade de manutenção da força requerida pela atividade executada, fato que está presente nos quadros de lesão muscular. Além disso, quadros de fadiga podem ser a representação funcional de lesões de baixa intensidade na fibra muscular. Um fato que favorece a separação entre os dois processos, porém, é a reversibilidade da fadiga em curtos intervalos de tempo.

A fadiga muscular periférica está associada à falha na manutenção do padrão de força gerado durante a atividade. Estudos sobre o funcionamento do diafragma foram os primeiros a indicar a participação da geração de radicais livres no fenômeno^{11,23}. De fato, nestes estudos drogas antioxidantes foram capazes de prolongar o limiar da fadiga

causada por contrações de alta e baixa frequências. Nestes casos, como os mecanismos envolvidos são diferentes, assim como a recuperação, que é mais rápida nos casos de fadiga por contrações de alta frequência, os resultados foram interpretados com alguma restrição. Outros grupos, posteriormente, mostraram que enzimas antioxidantes eram capazes de postergar o início da fadiga somente em atividades de baixa frequência. Nestes casos, porém, a maioria dos estudos foi realizada com fibras isoladas e talvez o papel protetor dos sistemas antioxidantes esteja relacionado com o bloqueio da ação de sistemas ativados pela morte de células, vizinhas ou da própria célula após a imposição do estresse metabólico. Desta forma, com relação a um possível papel benéfico dos antioxidantes sobre a fadiga, fica a impressão de que seu efeito existe quando ocorre perda de viabilidade da célula-alvo¹¹.

No tocante à lesão, propriamente dita, vários estudos indicam haver um aumento significativo na peroxidação lipídica induzida por EROs na pós-atividade física^{24,25}. Observa-se também, durante o exercício, que ocorre um aumento na oxidação de GSH e a perda de glutatona no sítio exercitado. Gohil e cols.²⁶ demonstraram a existência de um ciclo de metabolização dos compostos de glutatona entre o músculo em atividade e os sítios inativos do organismo. Desta forma, a glutatona oxidada seria liberada pelo músculo e reduzida a GSH nos sítios em repouso ou em menor atividade, voltando, então, para o músculo em atividade, garantindo maior poder de defesa contra as EROs ali formadas.

A geração de EROs durante a atividade intensa seria, então, fonte importante de dano à célula muscular. Vários grupos têm demonstrado que, como resposta adaptativa a estas circunstâncias, observa-se, nas células musculares envolvidas na atividade física, maior concentração e eficiência dos mecanismos protetores¹¹. Dentre os parâmetros avaliados, mostraram-se responsivos ao treinamento de alta intensidade % $\text{VO}_2\text{máx}$ as concentrações de SOD, os níveis de lipoperóxidos e as concentrações de outras substâncias com atividade protetora como a GSH.

Outro aspecto importante, relacionado à participação dos radicais livres na geração de lesão na célula muscular, diz respeito ao seu possível efeito como potencializador das lesões de membrana envolvidas na indução do desbalanço das concentrações intracelulares de cálcio, observadas durante os processos necróticos. De fato, células que são sub-

metidas a um regime de contrações intensas e de baixa frequência apresentam maior índice de peroxidação lipídica e maior suscetibilidade à ocorrência de desbalanços iônicos, como a entrada de grandes quantidades de íons cálcio do fluido extracelular. Nestas condições, o aumento da concentração intracelular de cálcio pode ativar diversas vias degradativas e culminar com a necrose da célula-alvo. É digno de nota que animais alimentados com dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados apresentam células musculares com suscetibilidade aumentada a este fenômeno, que pode, porém, ser neutralizada pela adição de vitamina E à dieta¹¹.

Os dados sugerem, portanto, a existência de um quadro complexo, no qual percebe-se a participação dos radicais livres nos diferentes processos, fadiga e lesão, quer como agentes diretos quer como coadjuvantes. Soma-se ainda a este quadro o fato de serem as espécies reativas do oxigênio de ação extremamente particular, cada qual sendo capaz de disparar e participar de diferentes fenômenos, assim como os processos de defesa, quer endógenos quer exógenos.

USO DE ANTIOXIDANTES NA DIETA

O papel da ingestão de antioxidantes durante a progressão de inúmeras patologias, como câncer, diabetes, cataratas e doenças cardiovasculares tem sido exaustivamente descrito¹¹. Embora não seja uma condição patológica, o exercício intensivo, agudo ou crônico, tem sido, também, objeto de estudo no que diz respeito a possíveis benefícios obtidos pela suplementação nutricional de antioxidantes. Os resultados obtidos indicam que indivíduos submetidos a atividade esporádica obtêm benefícios com este tipo de manobra, enquanto indivíduos submetidos a treinamento físico não apresentaram necessidade de suplementação, uma vez que o treinamento é um potente indutor do aumento da atividade dos sistemas antioxidantes¹¹. Ohno e cols.²⁷ e Pincemail e cols.²⁸ acreditam, porém, que indivíduos submetidos ao treinamento necessitem suplementação de antioxidantes pelo fato de apresentarem maiores concentrações de tocoferol e maior atividade da glutathione redutase após uma sessão de atividade. De acordo com estes autores, o desafio imposto pela atividade física requereria maior demanda de antioxidantes que deveriam ser mobilizados a partir de estoques endógenos. Logo, estoques maiores representariam a garantia de suprimento de antioxidantes imposta pelo exercício.

Embora alimentos ingeridos normalmente pela população possuam compostos com ação antioxidante, como arroz, grãos e vários temperos, os fatores antioxidantes mais estudados são a vitamina E e o betacaroteno e a vitamina C. A vitamina E é o mais importante destes compostos por sua capacidade de proteção a membranas. A designação vitamina E, na verdade, engloba, hoje em dia, pelo menos oito substâncias de ocorrência natural, das quais se destaca o α -tocoferol²⁹.

Deficiências de vitamina E são extremamente raras em humanos e são encontradas, normalmente, acompanhando quadros patológicos como a síndrome da má-absorção intestinal²⁹. Dados sobre as deficiências de vitamina E foram obtidos em animais experimentais ou em crianças submetidas a dietas com elevado teor de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e ferro e incluem redução na capacidade funcional da mitocôndria, queda de 40% na capacidade de resistência e aumento da lipoperoxidação pós-exercício¹¹. Por outro lado, não existem dados suficientes que apontem para problemas provocados para superdosagens de até 200 vezes a RDA (15UI). Esta ausência de informações sobre possíveis malefícios provocados por megadoses de vitamina E tem permitido a prescrição de doses de até 10 vezes a RDA para indivíduos submetidos ao treinamento físico de moderado a intenso (70% do VO₂máx), embora nunca se tenha demonstrado que tais atividades pudessem impor um déficit nas concentrações da vitamina.

A suplementação de vitamina E em doses que variam entre 800UI e 1.200UI, por cerca de quatro semanas, tem sido descrita como capaz de reduzir a lipoperoxidação em montanhistas, ciclistas e idosos submetidos a uma sessão de atividade física, porém apresentou resultados contraditórios quando o parâmetro avaliado foi a concentração plasmática de glutamato-oxaloacetato transaminase, uma enzima mitocondrial, marcadora de lesão celular. Desta forma, parece-nos oportuno citar Tiidus e cols. (Kanter³⁰) que dizem: “a proposta de correlação entre exercício, radicais livres.... e uma necessidade diária maior de vitamina E na dieta pode ainda ser prematura”.

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é essencial para a manutenção de diversos processos biológicos, como a síntese de colágeno, neurotransmissores e hormônios^{11,17}. Sabendo-se que diversas concentrações de vitamina C promovem adaptações metabólicas variáveis no combate aos radicais livres, vários autores postulam a utilização de suplementos desta vitamina para atletas. Esta prática, porém, não deve ser irrestrita, uma vez que megadoses da vitamina estão relacionadas com o apare-

cimento e desenvolvimento de diversas patologias, podendo inclusive levar à morte. Além disso, somente em alguns tipos de treinamento foram observadas alterações no conteúdo de vitamina C, como, por exemplo, no remo¹¹. Entre os distúrbios provocados pela ingestão de doses elevadas de vitamina C encontram-se a formação de cálculos renais, trombose, alterações do tempo de coagulação e distúrbios gastrointestinais. Outro agravante, já citado anteriormente, diz respeito à capacidade pró-oxidante que a vitamina C adquire na presença do íon ferro. Este fenômeno pode ser agravado por características individuais de alta retenção de ferro, como relatado para atletas que morreram em função deste fenômeno^{11,17} ou mesmo pelo uso indiscriminado de suplementos à base de ferro e megadoses de vitamina C, como fazem muitas atletas femininas.

O estudo do papel da vitamina C na *performance* e na resposta pós-exercício tem apresentado várias contradições e problemas metodológicos, principalmente os que se propõem a estudar o papel da suplementação apenas da vitamina C. De fato, a utilização de doses de 4 a 6g de vitamina C por dia, de uma a três semanas antes da maratona, não mostraram nenhum resultado positivo que pudesse ser atribuído a esta manobra.

A maioria dos estudos relacionados ao efeito de suplementações vitamínicas faz uso de misturas de vitamina C, E e outros compostos. Estes estudos, porém, poucas vezes fazem menção às interações entre os nutrientes, e, portanto, tornam difícil a separação dos efeitos e suas causas. De qualquer maneira, vários autores têm relatado que a utilização de misturas contendo 1g de vitamina C/dia, 800UI de vitamina E/dia e 30mg/dia de betacaroteno reduz a produção de lipoperóxidos em indivíduos submetidos a um ciclo de atividade física a 90% do VO₂max. Esta estratégia, porém, mostrou-se ineficaz em termos de melhorar o rendimento dos atletas, mesmo após ser administrada durante seis semanas de treinamento^{11,17,29}.

Além destes antioxidantes, temos ainda outros de importância menor, mas cuja necessidade parece estar plenamente satisfeita pela utilização da dieta ocidental padrão, como o betacaroteno. O betacaroteno faz parte de uma família de mais de 400 substâncias, entre as quais é a que apresenta maior atividade biológica como sequestrador de espécies singletes. Estudos recentes têm demonstrado que outros carotenóides também possuem importante papel biológico, entre eles o licopene, encontrado em tomates, e a luteína, principal carotenóide

de vegetais verdes. Por ser facilmente obtido de diferentes compostos da dieta, e pela ausência de estudos comprobatórios da existência de quadros de carência específica relacionada à atividade física, acredita-se que atletas e indivíduos normais não tenham necessidade de suplementação destes compostos. Outro composto que também tem sido investigado com maior interesse é a ubiquinona, ou coenzima Q₁₀, que é um dos constituintes da cadeia respiratória. Embora alguns estudos demonstrem que concentrações elevadas de ubiquinona confiram proteção contra danos impostos pelo fenômeno de isquemia-reperusão no músculo cardíaco de ratos e humanos, os dados referentes ao seu papel durante o exercício são escassos e contraditórios, o que torna sua inclusão em suplementos nutricionais, no melhor dos casos, puramente especulativa¹¹.

Ainda sobre micronutrientes, tem-se popularizado a ingestão de metais como ferro, cobre, zinco e selênio pela população fisicamente ativa. Embora tais micronutrientes tenham papel importante como co-fatores para várias enzimas, como a SOD, a GPX e a CAT, não se tem ainda dados conclusivos sobre deficiências ligadas diretamente ao exercício e sobre o efeito de megadoses destes elementos. De fato, a ingestão de alguns destes micronutrientes pode exercer papel deletério sobre o organismo, como é o caso do zinco, que, se ingerido em grandes concentrações, pode provocar redução nas concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e inibir a absorção de cobre¹¹. Desta forma, embora tenham sido detectadas deficiências de alguns metais, em função de tipos particulares de atividade física, o fato de pouco se conhecer sobre a toxicidade das megadoses, leva-nos a acreditar que a ingestão equilibrada destes elementos na dieta ainda é a melhor forma de garantir um aporte adequado sem prejuízo para a saúde.

CONCLUSÕES

A atividade motora é um fator que propicia o aumento da produção das EROs (atividade motora moderada, bem como a atividade motora intensa, embora os mecanismos sejam diferentes)^{1,2,4,8,9}.

Além disso, o organismo pode utilizar proteções exógenas para proteger-se contra a ação das EROs; tais proteções são constituídas pelos nutrientes antioxidantes (vitamina E, vitamina C e β -caroteno), Bendich¹⁴; Cutler (1991). Uma das vantagens das proteções exógenas é que ao contrário do complexo enzimático, seus níveis no organismo

podem ser facilmente aumentados pela elevação da ingestão na dieta ou pelo uso de suplementos adequados, aumentando, assim, as possibilidades de proteção contra os efeitos deletérios das EROs⁵.

Um estudo que pode exemplificar a possibilidade de suplementação dietética junto às proteções exógenas é o de Kanter e cols.⁸, no qual se utilizou uma mistura das três vitaminas antioxidantes aqui discutidas. Esse estudo verificou a eficiência dessa suplementação sobre a peroxidação lipídica no repouso e após o exercício. Foram administradas doses diárias de 1.000mg de ácido ascórbico, 592mg de α -tocoferol e 30mg de β -caroteno durante seis semanas, sendo que o tipo de exercício utilizado no protocolo foi o de uma corrida na esteira a 60% do $VO_{2m\acute{a}x}$, seguido de cinco minutos de corrida a 90% do $VO_{2m\acute{a}x}$. Os resultados obtidos entre o teste inicial (antes da suplementação) e após as seis semanas, comparando-se os grupos-controle e suplementado, foram significativos, indicando que ocorreu uma diminuição da peroxidação lipídica durante o repouso e após o exercício entre os grupos estudados. Embora os índices de peroxidação lipídica, durante a própria sessão de exercício, não tenham apresentado diminuição significativa.

Portanto, algumas medidas podem aparentemente atuar na proteção do organismo contra as EROs produzidas pela realização da atividade motora.

Entre tais medidas estaria a prática regular de atividade motora que permitiria ao indivíduo potencializar a ação de seus sistemas enzimáticos antioxidantes.

O consumo de alimentos que fornecem as vitaminas antioxidantes

A utilização de antioxidantes sintéticos, que, embora similares aos naturais, são produzidos de maneira modificada, a fim de possuírem propriedades adicionais que venham a superar as dos antioxidantes naturais. Entretanto, essa utilização deve ser criteriosa, seguida de controles laboratoriais precisos, SIES(1993)

BIBLIOGRAFIA

1. Goldfarb AH. Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. Med. Sci. Sports. Exerc. v.25 p. 232-236, 1993.
2. Jenkins RR. Exercise, oxidative stress and antioxidant: a review. Int. J. Sports Nutr., 3: 356-375, 1993.

3. Sies H. Strategies of antioxidant defense. FEBS, v.215, p. 213-219, 1993.
4. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. Med Sci Sports Exerc, v.25, p.218-224, 1993.
4. Bjorneboe A, Bjorneboe GA, Drevon CA. Absorption, transport and distribution of vitamin E. J Nutr 120:233-242, 1990.
5. Singh, V. N.; A current perspective on nutrition and exercise. J.Nutr. v.122, p. 760-765, 1992.
6. Briggs MH, Garcia-Web P, Davies P. Urinary oxalate and vitamin C supplements. Lancet 2:201-208, 1973.
6. Ji, L. L; Antioxidant enzyme response to exercise and aging. Med. Sci. Sports Exerc. v.25, p. 225-231, 1993.
7. Jenkins, R.R; Introduction: oxidant stress, aging, and exercise. Med.Sci.Sports Exerc. v.25, p. 210-212, 1993.
7. Burge WE, Neil AJ. Comparison of the amount of catalase in the muscle of large and of small animals. Am J Physiol 43:433-437, 1917
8. Kanter, M. M; Nolte, L.A; Holloszy, J.O. Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. J.Appl.Physiol. v.74, p.965-969, 1993.
8. Chance B, Dies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiol Ver 59:527-605, 1979.
9. Rowland, T. W.; Developmental aspects of physiological function relating to aerobic exercise in children. Sports Medicine, v.10, No 4, p. 255-266, 1990.
9. Clarkson P. Vitaminas and trace Minerals. In perspective in exercise science and sports medicine. Lam DR and Williams MH (eds), Brownx Berdimark, NY, 1991.
10. Blake D, Winyard PG. Immunopharmacology of free radicals species. Academia Prs, London, NY, Toronto, 1995.
10. Cohen G, Heikila R. The generation of hydrogen peroxide, superoxide and hydroxyl radical by 6-hydroxydopamine dialuric acid and related cytotoxic agents. J Biol Chem 249:2447-2450, 1974.
11. Coulehan JL, Kapner L, Eberhard L, Taylor FJ, Rogers KD. Vitamin C and upper respiratory illness in Navajo children: preliminary observations. Ann NY Acad Sci 258:513-519, 1974.
11. Kanter M. Free radicals and exercise: effects of nutritional antioxidant supplementation. In: Exercise and sports sciences reviews, Hollozsey JO (ed), Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1995. pp. 375-398.12.
11. Davies, K.J.A.; Quintanilha, A.T.; Brooks, G.A. & Packer, L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. Biochem. Biophys. Res. Commun., 107: 1198-1205, 1982.
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, Clarendon Press, 1989.
13. Demopoulos HB, Santomier JP, Seligman ML, Pietronigro DD. Free radical pathology: rationale and toxicology of antioxidants and other supplements in sports medicine and exercise science. In: FI. Katch ed., Sport, Health and Nutrition. Champaign, Human Kinetics Publishers, 1986, pp. 139-189.
13. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. P.S.E.B.M., v.200, pp. 248-254, 1992.

14. Bendich A. Antioxidant vitamins and immune responses. *Nutrition and Immunology*, p.125-147, 1988.
15. Packer JE. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and C. *Nature*, v.278, p. 737-738, 1979.
16. Flohe L. Glutathione peroxidase brought into focus. In: W. Pryor ed., *Free radical in biology and medicine*, vol. 5, New York, Academic Press, 1982, pp. 223-253.
16. Ji LL. Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems. In: J.O Holloszy ed., *Exercise and Sport Sciences Reviews*, vol 23, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp. 135-166.
17. Jacob RA. Vitamin C in modern nutrition in health and disease. Shils ME, Olson JA, Shike M (eds), Lea e Febijer, Philadelphia, London, 1994. pp. 432-448.
18. Williams MH. Vitamins: the organic regulators. In: *Nutrition for fitness e sport*. Williams MH, ed, Brown e Bendimark, London, Toronto Chicago, 1995, pp. 183-210.
19. Keith RE. Vitamins and physical activity. In: *nutrition in exercise and sport*. Wlinsky I, Mickson JF (eds), CRC press, Boca Raton, London, Tokyo, 1994. pp. 159-184.
20. Ji LL, Fu RG, Mitchell EW. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J. Appl. Physiol.*, 73: 1854-1859, 1992.
20. Pereira B. Superóxido dismutase: resposta adaptativa ao esforço físico. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo 1991.
21. Allen RG, Venkata J. Superoxide dismutase (SOD) and antioxidants in development. *J Nutr*, v.122, p.632-635, 1992.
21. Harris ED. Regulation of antioxidant enzymes. *J.Nutr.* v.122, p.625-626, 1992.
22. Herbert V. Does mega-C do more good than harm, or more harm than good? *Nutr. Today*, 1: 28-32, 1993.
22. Powers SK, Criswell D, Lawler J. Influence of exercise intensity and fiber type on antioxidant enzyme activity in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 266: R375-R380, 1994.
23. Jackson MJ, McArdle A, O'Farrell S. Free radicals, muscle fatigue and damage. In: D. Blake & Winyard, P.G. eds., *Immunopharmacology of free radical species*. London, Academic Press, 1995, pp. 175-182.
23. Shindoh C, Diolarco A, Thomas A, Manubray P, Supinski G. Effect of N acetylcysteine on diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.*, 68: 2107-2113, 1990.
24. Gee DL, Tappel AL. The effect of exhaustive exercise on expired pentane as a measure of in vivo lipid peroxidation in the rat. *Life Sci.*, 28: 2425-2429, 1981.
25. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J. Appl. Physiol.*, 45: 927-932, 1978.
26. Gohil K, Viguie CA, Stanley WC, Packer L, Brooks GA. Blood glutathione oxidation during human exercise. *J. Appl. Physiol.*, 64: 115-119, 1988.
26. Jenkins RR, Friedland R, Howald H. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human muscle. *Int. J. Sports Med.*, 95: 11-14, 1984.

27. Ohno H, Sato Y, Yamashita K, Doi R, Arai K, Kondo T, Taniguchi N. The effect of brief physical exercise on free radical scavenging enzyme systems in human red blood cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 64: 1263-1265, 1986.
28. Pincemail J, Derby C, Camus G, Pirnay F, Bouchez R, Massaux L. Tocopherol mobilization during intense exercise. *Arch. Int. Physiol. Biochem.*, 94: S43-S44, 1986.
29. Farrel PM, Robert RJ. Vitamin E in modern nutrition in health and disease. Shils ME, Olson JA, Mshike (eds), Lea e Febijer, Philadelphia, London, 1994. pp. 326-341.
30. Tiidus PM, Behrens WA, Madere R, Houston ME. Muscle vitamin E levels following acute submaximal exercise in female rats. *Acta Physiol. Scand.*, 147: 249-250, 1993.
31. Ji LL, Fu RG, Mitchell E, Griffiths M, Waldrop TG, Swartz HM. Cardiac hypertrophy alters myocardial response to ischemia and reperfusion in vivo. *Acta Physiol. Scand.*, 151: 279-290, 1994.
32. Ji LL, Stratman FW, Lardy HA. Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle. *Arch. Biochem. Biophys.*, 263: 150-160, 1988.
36. Kretzschmar M, Muller D. Aging, training and exercise: a review of effects of plasma glutathione and lipid peroxidation. *Sports Med.*, 15: 196-209, 1993.
38. Krinsky NI. Carotenoid protection against oxidation. *Pure and appl. Chem.*, v.51. p. 649-660, 1979
39. LJ Jr. Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems. In: Exercise and sports sciences review, Holloway JO (ed), Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1995. pp. 135-166.
41. McDonald R, Keen CL. Iron, zinc and magnesium nutrition and athletic performance. *Sports Med.*, 5: 171-184, 1988.
42. Mengel CE, Greene HL. Ascorbic acid effects on erythrocyte. *Ann Intern. Med.*, 84: 490-494, 1976.
43. Mista HL, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. *J. Biol. Chem.*, 247: 6960-6964, 1972.
46. Mangels AR, Block G, Frey CM. The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. *J. Nutr.*, 123: 1054-1061, 1993.
46. Packer L. Vitamin E, physical exercise, and tissue damage in animals. *Med. Biol. Helsinki*, 62: 105-109, 1984.
51. Salo DC, Donovan CM, Davies KJA. HSP-70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart and liver during exercise. *Free Radic. Biol. Med.*, 11: 239-246, 1991.
52. Schrauzer GN, Rhead WH. Ascorbic acid abuse: effects on long term ingestion of excessive amounts on blood levels and urinary excretion. *Int. J. Vitamin Nutr. Res.*, 43: 201-210, 1973.
58. Wilson RL. Free radical protection: why vitamin E, not vitamin C, beta-carotene or glutathione. In: R. Porter & J. Whelan eds., *Biology of Vitamin E*. Ciba Foundation Symposium 101, London, Pitman Books Ltd., 1983, pp. 19-44.
59. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol. Ver.*, 74: 139-162, 1994.
60. Zapsilas C, Beck RA. Food chemistry and nutritional biochemistry. New York, John Wiley & Sons, 1985, pp. 273-286.

Anabolizantes

Reury Frank Pereira Bacurau

Evidências históricas relatam que o consumo de substâncias, visando aumentar o desempenho em atividades físicas é tão antigo quanto o envolvimento do homem nessas atividades. Registros nesse sentido podem ser encontrados em diferentes períodos da história da humanidade. Na antiga Grécia, por exemplo, o médico Galeno relatou a utilização de estimulantes por parte dos atletas gregos^{1,2}. Na Idade Média, por outro lado, a utilização de diversas substâncias para o aumento do rendimento desportivo, era prática corrente tanto em homens como em animais (cavalos)¹. Um episódio interessante ocorreu no séc. XVIII, quando um erro na dosagem das substâncias, que eram administradas aos cavalos, resultou na morte desses animais durante uma corrida. Com isso, os próprios tratadores perderam suas vidas, pois foram enforcados como forma de punição pelos seus erros.

Substâncias como álcool, cafeína e estriquinina são utilizadas por atletas, desde o fim do séc. XIX, com o objetivo de aumentar o rendimento desportivo.

Já no séc. XX, registra-se que durante a Segunda Guerra Mundial a anfetamina foi utilizada com o objetivo de promover melhora no desempenho dos soldados. Essa prática foi transferida para o contexto desportivo e, graças a isso, nos anos 40 e 50 as anfetaminas tornaram-se as drogas preferidas pelos atletas.

Os anos 60 foram caracterizados por apresentar maior utilização de drogas no contexto esportivo (*dopping*). George², atribui esse acontecimento a dois fatores: o liberalismo quanto ao uso de drogas nessa época e o começo da “revolução farmacológica” (período de grande desenvolvimento da Farmacologia). A palavra *dopping* é originária do termo *dop*, que era o nome de uma bebida estimulante utilizada em rituais de tribos sul-africanas. Na língua inglesa, a palavra *dop* foi inicialmente utilizada para designar um tipo de poção dada a cavalos com o intuito de reduzir-lhes o rendimento (*performance*). Atualmente, o termo *dopping* é usado para descrever tanto a utilização de drogas por atletas como também a prática de métodos ou esforços para aumentar a *performance* e/ou burlar os testes².

Dentre as substâncias, cuja utilização é considerada *dopping*, encontram-se os agentes anabólicos e os hormônios peptídicos. Nessas duas categorias existem importantes hormônios (e derivados) utilizados pelos atletas com o objetivo de estimular o aumento da massa muscular. Dessa forma, na categoria dos agentes anabólicos estão incluídos a testosterona e seus derivados, os esteróides anabolizantes androgênicos (EAA). Já na categoria dos hormônios pépticos temos o hormônio de crescimento (GH) e a gonadotrofina coriônica humana (HGC). As substâncias anabólicas são substâncias que promovem construção tecidual³.

Vale ressaltar que, atualmente, outras inúmeras substâncias são utilizadas com propósitos anabólicos, dentre estas podem ser citadas: o clenbuterol, aminoácidos, minerais e substâncias vegetais com supostas propriedades de testosterona, para ficar em algumas. Adiante, discutiremos mais detalhadamente a utilização dos EAA e de GH como anabolizantes, devido à popularidade dessas substâncias entre atletas de diversas modalidades e devido às suas características potencialmente prejudiciais à saúde dos usuários.

Os EAA são compostos cuja estrutura química deriva da testosterona (o principal hormônio masculino), por meio de um processo de modificação estrutural^{3,4}. Os EAA são, sem dúvida, as substâncias que mais foram e ainda são utilizadas com o intuito de promover efeitos anabólicos.

De acordo com Lombardo e col.⁵ existem duas fontes gerais para a obtenção de informações quanto à utilização de EAA por atletas. Uma dessas fontes são os resultados dos testes anti-*dopping* que documen-

tam a incidência dessa utilização por indivíduos de diferentes modalidades. A outra fonte de informação é constituída pelos dados obtidos por vários pesquisadores ao redor do mundo. Ao longo desse capítulo serão discutidos os dados obtidos por intermédio das duas fontes de informação, embora a preferência tenha sido dada às informações oriundas de pesquisas científicas.

Uma vez que os EAA são produzidos a partir da modificação da estrutura da testosterona, a obtenção de informações mais elaboradas sobre o hormônio precursor dessas drogas é importante.

A testosterona é um esteróide com 19 carbonos, sintetizado nos testículos (nas células de Leydig) a partir do colesterol. Esse hormônio é responsável pelos efeitos androgênicos (masculinizantes) e anabólicos observados principalmente a partir da adolescência masculina e mantidos durante a vida do homem adulto³. De forma geral, os efeitos androgênicos da testosterona são aqueles relacionados com o crescimento do trato reprodutor masculino ou com o desenvolvimento das características sexuais do homem. Já os efeitos anabólicos são caracterizados pelas mudanças que ocorrem em tecidos somáticos ou tecidos que não do trato reprodutor masculino. Entre essas, destacam-se o aumento da musculatura esquelética, da força muscular e diminuição na gordura corporal. Os análogos químicos da testosterona também apresentam efeitos anabólicos e androgênicos simultaneamente. Este fato, associado à classificação esteroidal dessas moléculas, permitiu que lhes fossem atribuídos a denominação de esteróides anabolizantes androgênicos (EAA)⁶.

Quanto à secreção da testosterona, encontra-se sob controle do hormônio luteinizante (LH), e o aumento deste promove a secreção do hormônio masculino. A taxa de secreção é entre 4-9 mg/dia (13,9-31,2nmol/dia) em machos adultos; em mulheres a testosterona também se encontra presente, uma vez que o córtex da adrenal e, provavelmente, os ovários, produzem o hormônio em pequenas quantidades⁷.

Com relação ao mecanismo de ação da testosterona, sabe-se que o hormônio se liga a um receptor intracelular, formando com ele uma macromolécula denominada complexo hormônio-receptor. Esse complexo interage com o DNA nuclear promovendo o processo de leitura (transcrição) de vários genes; em seguida, ocorrem as ações do hormônio propriamente ditas. A interação da testosterona com seu receptor é responsável por todas as ações desse hormônio. Logo, é a

responsável pelo amadurecimento da genitália interna do macho, pelo aumento de massa muscular, pela libido e pela orientação sexual masculina, para citar apenas alguns processos. Em alguns tecidos a ação da testosterona ocorre por intermédio de sua conversão a diidrotestosterona, que possui as mesmas capacidades da testosterona. Entretanto, o complexo diidrotestosterona-receptor é mais estável que o complexo testosterona-receptor. Assim, a formação de diidrotestosterona é uma forma de amplificar a ação da testosterona em tecidos-alvo; essa conversão, porém, não é determinante para as ações da testosterona na musculatura esquelética.

A história clínica desse hormônio começa no séc. XIX, quando um respeitado fisiologista francês propôs, durante uma reunião científica, que havia descoberto a cura para o envelhecimento. O cientista teria, inclusive, retardado seu próprio envelhecimento por intermédio da utilização de sua descoberta³. Esse fisiologista, chamado Édouard Brown-Séquard, afirmou que “a fonte da juventude” era uma substância retirada dos testículos de cachorros e cobaias. Suas idéias foram o ponto de partida para diversos estudos, que culminaram na síntese de testosterona, em 1935.

Já nos anos 40, a testosterona foi utilizada em pacientes com condições de doenças crônicas debilitantes (como, por exemplo, aquelas sofridas por vítimas do nazismo nos campos de concentração), traumas cirúrgicos e danos resultantes de terapias com radiação²⁻⁴. Nesses pacientes, a utilização de testosterona visava recuperar a perda de massa muscular.

O hormônio, devido ao seu efeito estimulador da eritropoese (produção de hemácias), foi utilizado para o tratamento de anemias antes do advento dos transplantes de medula óssea e da obtenção da eritropoetina sintética². A testosterona e seus derivados também foram utilizados em tratamentos psiquiátricos com o intuito de combater a depressão, melancolia e psicoses involuntárias. Vale ressaltar que essa utilização era comum até o início dos anos 80³. Adicionalmente, não podemos esquecer que o hormônio e seus derivados são classicamente utilizados na reposição hormonal de indivíduos com hipogonadismo.

Provavelmente, a utilização mais curiosa da testosterona foi com o intuito de “curar” o homossexualismo masculino. Hoberman & Yesalis⁸ citam que grupos de pesquisa da década de 1940, atribuíam

o homossexualismo masculino às altas concentrações de estrogênios na circulação dos homossexuais. Esses pesquisadores realizaram estudos com testosterona visando compensar os excessos de estrógenos, o que, segundo acreditavam, seria capaz de “curar” os indivíduos homossexuais.

Entre as diversas pesquisas já realizadas com o objetivo de verificar quais as relações existentes entre a testosterona e o exercício físico, encontram-se alguns estudos que investigaram a influência do exercício físico sobre a secreção e/ou ações fisiológicas da testosterona. Os responsáveis por tais investigações propunham, por exemplo, que caso o exercício físico propiciasse um aumento da secreção, obteria-se a explicação de como o exercício físico promove aumento da massa muscular.

Os resultados dos estudos que utilizaram sessões agudas de exercício (força ou resistência) indicam que a realização de trabalhos intensos e de curta duração promove pequenas elevações plasmáticas nas concentrações de testosterona, o que não ocorre em sessões agudas de exercício, nas quais realiza-se um trabalho menos intenso e mais prolongado. Esse efeito positivo, no caso do primeiro tipo de exercício, teria ocorrido, segundo alguns autores, devido a um erro na interpretação dos dados. O aumento seria, na verdade, o resultado da menor degradação da testosterona no fígado, em consequência de o fluxo sanguíneo para a região hepática estar diminuído durante o exercício.

Quanto aos efeitos dos exercícios crônicos, a maioria dos estudos não encontrou alterações nos níveis plasmáticos de testosterona em resposta ao treinamento com exercícios moderados de longa duração. Outros estudos com exercícios crônicos investigaram a possibilidade de o músculo esquelético apresentar uma captação aumentada de testosterona, o que representaria a possibilidade de maior ação desse hormônio no músculo. Todavia, esses estudos não foram capazes de comprovar essa proposição⁷.

A questão dos efeitos do exercício físico sobre a testosterona também foi investigada em ratos, utilizando porém uma abordagem diferenciada. Alguns investigaram se diferentes programas de treinamento (*endurance versus* força resistente) poderiam ocasionar mudanças nas características dos receptores de testosterona. Investigaram, também, o quanto essas mudanças poderiam apresentar especificidade em

relação ao tipo de fibra muscular (tipo I e tipo IIB). Foram utilizados os músculos *extensor digitorius longus* (EDL — com predominância de fibras do tipo IIB, rápida, glicolítica) e o músculo sóleo (com predominância de fibras do tipo I, lenta, oxidativa). Os resultados dos estudos indicam que o estímulo do exercício é capaz de promover alterações no conteúdo de receptores de testosterona no músculo esquelético e que as respostas apresentam especificidade quanto ao tipo de fibra. Esses dados foram obtidos em grupos submetidos ao treinamento de resistência até 65% do $\text{VO}_2\text{máx}$, em que houve aumento significativo do conteúdo de receptores de testosterona no músculo sóleo, o mesmo não ocorrendo com o músculo EDL. Já o treinamento de força resistente (80% RM) ocasionou aumento no conteúdo de receptores de testosterona do músculo EDL, não promovendo, porém, alterações desses receptores no músculo sóleo².

Apesar de as alterações verificadas serem coerentes quanto ao tipo de músculo mais solicitado nos respectivos tipos de treinamento, o peso relativo dos músculos analisados não apresentou o mesmo padrão de alterações. Dessa forma, os autores concluíram que mais estudos são necessários para se compreender como o exercício físico induz alterações nas propriedades dos receptores de testosterona, e como essas alterações influenciam a massa e a morfologia musculares.

Além dos estudos sobre os efeitos do exercício físico na secreção e/ou ação da testosterona, existem diversas abordagens experimentais, cujo objetivo é verificar as ações desse hormônio e de seus análogos sintéticos sobre a *performance* dos indivíduos. Essas abordagens experimentais tornaram-se comuns devido à disseminação do uso dessas substâncias a partir da década de 1960.

A questão da verificação dos efeitos da testosterona e EAA sobre a *performance* continua atual, uma vez que nos dias de hoje a utilização dessas drogas é prática corrente. De acordo com alguns autores, essa utilização é realizada por atletas de várias modalidades, tais como: halterofilistas, arremessadores, fisiculturistas, nadadores, velocistas, fundistas, atletas das mais diversas provas de campo e de pista, e jogadores de futebol americano³.

Os usuários de EAA visam à obtenção de alguns supostos benefícios oferecidos por essas drogas. Dentre tais benefícios destacam-se a alteração da composição corporal (aumento da massa magra), au-

mento da força muscular e da resistência muscular localizada, diminuição do tempo de recuperação e aumento do rendimento de atletas em geral.

Os critérios utilizados pelos atletas para a utilização de EAA também já foram objeto de estudos. De acordo com vários autores, a opção de usar tais drogas depende do tipo de atividade na qual os indivíduos estão envolvidos⁹. A opção por esse uso é maior em modalidades que apresentam elevada exigência quanto à força e potência explosiva ou, por outro lado, que requeiram apresentação de elevada massa muscular. Muitos defendem que o mais alto índice de utilização se dá entre indivíduos do sexo masculino praticantes de fisiculturismo. Entretanto, Yesalis & Bahrke³ destacam elevados índices de utilização entre jogadores de futebol americano e atletas colegiais de diferentes modalidades nos EUA.

Quanto aos motivos específicos que propiciaram a implementação da utilização de EAA, esses são de difícil determinação. Entretanto, algumas especulações são possíveis. Wilson¹⁰ sugere três razões principais para a ampla utilização dessas substâncias por atletas. A primeira razão seria a notoriedade dos efeitos positivos dos EAA em machos com hipogonadismo (retenção de nitrogênio, aumento da massa muscular). Essas observações adicionadas ao conhecimento de que as diferenças em termos de massa muscular entre homens e mulheres se devem aos diferentes níveis endógenos de testosterona, promoveram a crença errônea de que a utilização de doses suprafisiológicas de EAA promoveriam aumentos da massa muscular. A segunda razão foi a crença também incorreta de que os efeitos virilizantes e anabolizantes da testosterona e seus derivados ocorreriam por mecanismos diversos. Isto permitiria o desenvolvimento de drogas com ação apenas anabólica. Infelizmente, os EAA e a testosterona, como já mencionado, exercem seus efeitos por meio da interação com os mesmos receptores intracelulares em diferentes tecidos. Logo, todos os EAA apresentam efeitos anabólicos e androgênicos. Finalmente, a terceira razão que promoveu a utilização e a popularização dos esteróides advém de uma competição internacional em 1954. Nela, um médico russo, responsável por um time de levantadores de peso da antiga União Soviética, teria utilizado EAA para aumentar o rendimento de seus atletas. Esse indivíduo teria, ainda, listado ao médico da equipe americana, John B. Ziegler, os inúmeros benefícios do uso de EAA^{3,10-12}. Dessa forma, ao

retornar aos EUA, Ziegler iniciou uma série de experimentos com uma droga encomendada por ele a uma grande companhia farmacêutica, a metandrostebolona (o dianabol). Essa droga, encomendada pelo médico, era o resultado de modificações estruturais realizadas na estrutura da testosterona. Essas modificações visavam à obtenção de uma droga que apresentasse os efeitos da testosterona, tendo, porém, um tempo maior de permanência na circulação, não sendo tão rapidamente degradada (como o hormônio original). Assim, o dianabol foi o primeiro EAA produzido.

Ziegler concluiu que os efeitos atribuídos à testosterona e ao dianabol eram, na verdade, resultantes dos aspectos emocionais e psicológicos dos usuários — sem efeito, portanto. Apesar dessa conclusão, a realização dos experimentos teria sido motivo suficiente para que o dianabol (e posteriormente outros EAA) se tornasse conhecido nos EUA e sua utilização se popularizasse. Acrescente-se a isso o fato de que em 1958 a utilização de dianabol foi liberada nos EUA, o que deu início à era dos EAA no esporte².

Outro fator que também contribuiu para a disseminação do uso de EAA deve ser mencionado: a publicação do livro *The male hormone*, em 1945, por Paul de Kruif. A importância do livro estaria no fato de o autor preconizar uma série de importantes efeitos anabólicos da testosterona, efeitos esses que teriam sido comprovados cientificamente.

A forma de administração dos EAA em atletas também é um aspecto importante. Quanto a isso vale destacar que a testosterona é pouco eficaz quando utilizada pelas vias oral ou intravenosa, pois sofre rápida degradação hepática. Esse fato foi descoberto logo após a síntese do hormônio nos anos 30. Com isso, para se obter efeitos, existe a necessidade de se modificar a estrutura química da testosterona^{3,10}. De acordo com Wilson¹⁰, a primeira experiência nesse sentido foi feita por Ziegler, como já mencionado. Embora a rápida degradação da testosterona seja normalmente um empecilho para o uso corrente, esta característica pode ser útil, pois permite que se use o hormônio com o menor risco de detecção, em períodos que antecedem competições que mantêm testes *anti-doping*.

Wilson¹⁰ afirma que um dos objetivos da modificação estrutural é diminuir a taxa de absorção e/ou diminuir a degradação do esteróide. As modificações podem ser de dois tipos gerais: 1) a testosterona é

alquilada na posição 17α (EAA utilizados oralmente); 2) é esterificada na posição 17β (EAA injetáveis). Este último tipo é ressuspendido em óleo para permitir sua permanência por mais tempo no organismo (semanas ou meses). Existem cerca de 600 a 1.000 desses compostos^{3,10,13}, sendo a 19-nortestosterona (nandrolona), um dos mais utilizados e o mais estudado dentre os EAA¹³.

Ainda sobre a modificação estrutural, esta pode também ter como objetivo a desvinculação entre os efeitos anabolizante e androgênico. De acordo com Celotti & Cesi¹³, existem alguns EAA que apresentam um bom grau de dissociação entre esses efeitos; porém, uma droga exclusivamente anabólica ainda não foi criada. Isto se deve ao fato já mencionado de que todas essas drogas usam receptores intracelulares comuns para suas ações anabólicas e androgênicas¹⁰. Esse erro conceitual apresenta importantes implicações quanto aos chamados efeitos colaterais que serão discutidos em seguida.

Com relação à atividade física, uma das capacidades mais importantes atribuídas aos esteróides anabolizantes é a de estimular o aumento da massa e força musculares. Isto foi inicialmente proposto por Charles D. Kochakian no mesmo ano em que a testosterona foi sintetizada, isto é, em 1935¹⁴. O cientista propôs que os EAA poderiam restaurar o tecido protéico e estimular o crescimento de indivíduos portadores de inúmeras desordens. No início dos anos 40 eram intensas as indagações sobre a correlação entre os hormônios sexuais masculinos e o aumento da massa muscular.

Ryan¹⁵ foi o primeiro pesquisador a investigar criteriosamente a questão da eficácia dos EAA em promover aumento da massa e força musculares. Esse autor selecionou 37 estudos realizados entre 1968 e 1977. Destes, apenas 13 foram considerados metodologicamente válidos, mesmo assim, os resultados destes não forneceram evidências definitivas da eficácia dos EAA em relação à questão investigada.

Os estudos em animais (machos e castrados) demonstram que a utilização de EAA foi capaz de aumentar a retenção de nitrogênio, o peso corporal e o crescimento da massa muscular. Por outro lado, em ratos normais (não castrados) essas drogas foram incapazes de demonstrar o mesmo tipo de efeito.

Por outro lado, muitos dos estudos com animais normais (particularmente ratos), que registraram ganhos de massa muscular, apresentam limitações quanto à interpretação de seus resultados, uma vez que

esses estudos avaliaram o efeito de EAA sobre músculos relacionados com funções sexuais (principalmente o eretor do pênis). Sabe-se, atualmente, que esses músculos são muito mais responsivos aos efeitos dos EAA que os músculos de pernas e braços. Outra crítica a esses estudos é que os aumentos verificados eram de pequena magnitude¹⁶.

Isso posto, a maioria dos autores concorda que, em animais, a utilização de EAA só promove efeitos positivos (quanto ao ganho de massa muscular ou força) quando estes apresentam baixos níveis de hormônios anabolizantes circulantes (castrados ou fêmeas)^{3,4,16}.

Os estudos realizados com humanos também são alvo de crítica quanto a inúmeras limitações. Dessa forma, diversos autores sugerem que a proposição desses estudos pode estar errada, uma vez que os EAA são responsáveis pelo aumento da massa muscular e da força ocorrido na adolescência não implica necessariamente que tal ação deve ocorrer nos indivíduos depois desse período⁴.

Esses estudos demonstram o aumento na retenção de nitrogênio e de ganho de peso, em indivíduos normais de ambos os sexos. Porém, geralmente essa resposta é significativamente reduzida em comparação com indivíduos castrados. Além disso, existe a possibilidade de as alterações em homens normais serem, na verdade, a expressão do aumento do tamanho de órgãos como a próstata.

Com o intuito de analisar a questão desses aumentos em humanos normais mais detalhadamente, Wilson¹⁰ selecionou 16 estudos que considerou metodologicamente adequados e analisou seus resultados. A autora observou que nove dos estudos apresentaram resultados negativos quanto ao ganho de força e massa muscular. Contrariamente, os demais apresentaram resultados positivos quanto aos mesmos parâmetros. Estes, porém, tiveram sua validade questionada porque as diferenças entre as médias e os erros apresentados foram muito pequenas. Diante desses resultados, a autora concluiu que não há evidências científicas de que a utilização de EAA promova ganhos de força e massa muscular.

Além dos supostos efeitos anabolizantes atribuídos aos EAA, também lhes é atribuída a capacidade de promover alterações psicológicas nos usuários, particularmente no que se refere à agressividade e motivação. Essa crença não é nova, prova disso é que soldados alemães, durante a Segunda Guerra Mundial, utilizaram essas drogas para combater com mais agressividade⁹. Adicionalmente, anedotas e mesmo

muitos estudos formais têm relatado ao longo dos anos que alguns indivíduos seriam mais violentos por apresentarem níveis de testosterona circulantes maiores que a média, sugerindo, portanto, que a utilização de EAA poderia aumentar a tendência à agressividade.

Segundo George², muitos atletas enfatizam que se sentem melhor após a utilização de EAA, pois os supostos efeitos sobre a agressividade permitiriam que esses indivíduos se tornassem mais competitivos. Para o autor, afirmações dessa natureza são difíceis de ser verificadas, pois envolvem muitos comportamentos aprendidos.

Bagatell e col.¹⁷, em um estudo com homens adultos saudáveis que teve duração de 20 semanas, investigaram os efeitos de altas doses de enantato de testosterona (200mg/semana) sobre a agressividade. Nessa investigação não se verificaram alterações na agressividade dos indivíduos testados.

Anderson e col.¹⁸, por sua vez, realizaram um estudo de oito semanas com humanos adultos machos, no qual foram testados os efeitos de doses elevadas de testosterona e enantato de testosterona (200mg/semana) sobre aspectos do comportamento sexual e da agressividade dos indivíduos. Os autores concluíram que embora alguns aspectos do comportamento sexual — como vontade de ter relações sexuais (sem aumentar, entretanto o número absoluto dessas relações) — tenham sofrido alteração, tais alterações não foram verificadas em nenhum dos aspectos relacionados com a agressividade.

Talvez uma possível explicação para a controvérsia dos efeitos dos EAA sobre a agressividade esteja nas afirmações de Lueschen¹⁹. A autora destaca que a maioria dos estudos feitos nos países ocidentais utiliza dosagens muito baixas devido a limitações éticas. Essa autora, proveniente da antiga Alemanha Oriental, afirma que em nenhum lugar do planeta os médicos e fisiologistas possuíam mais conhecimentos sobre a ação e os efeitos dos EAA que naquele país, onde prática de experimentos em humanos com elevadas doses de EAA era comum. Dessa forma, a autora defende que é provável que EAA promovam alterações na agressividade dos indivíduos quando são utilizadas elevadas doses em atletas.

Em concordância com as afirmações de Lueschen¹⁹, Visuri & Lindholm²⁰ descrevem o caso de alterações comportamentais ocorridas em um indivíduo que utilizou doses de 1.500mg a 2.000mg/semana. Ou seja, 10 vezes mais que a dosagem considerada alta e que é utiliza-

da na maioria dos estudos experimentais sobre a agressividade em usuários de EAA.

Por último, é sabido que os EAA promovem aumento da produção de eritrócitos (hemácias) e que isso poderia permitir o aumento da capacidade respiratória do usuário da droga. Porém, não há comprovação de que o $\text{VO}_2\text{máx}$ tenha sido aumentado²¹⁻²⁴.

Em síntese, as investigações sobre os efeitos dos EAA em humanos demonstram que a obtenção de conclusões definitivas sobre as inúmeras propriedades atribuídas a essas substâncias não é possível atualmente. De forma que, após 30 anos de uso, ainda não está claro se os EAA permitem aumento de *performance*¹⁰. Yesalis & Bahrke³ vão mais longe, ao destacar que os estudos realizados com seres humanos são tão inconsistentes como aqueles realizados em animais, com o agravante de ser, em sua maioria, de interpretação mais difícil.

A dificuldade na interpretação e obtenção de dados em estudos utilizando EAA se deve a diferentes fatores, dentre esses destacam-se: inadequação dos protocolos experimentais, diferentes dietas, e tratamentos estatísticos utilizados.

A falta de controle sobre os aspectos psicológicos e emocionais dos indivíduos estudados também consiste em um importante fator limitante da interpretação e validação dos dados desses estudos. Quanto a isso, vale lembrar que a maioria dos estudos já realizados não considerou essas variáveis¹⁰. George² menciona ainda que a maior parcela dos estudos realizados no final dos anos 60 e início dos anos 70, embora possua embasamento científico, apresenta resultados contraditórios.

Problemas adicionais quanto aos estudos experimentais com EAA referem-se às dosagens ou à forma de administração das drogas. Nesses estudos, esses aspectos, devido a problemas éticos, não correspondem à realidade dos atletas. Com relação à forma de administração, os atletas consomem EAA de duas maneiras diferentes, de forma cíclica ou em *stacking*. No primeiro caso, os indivíduos utilizam as drogas por períodos que variam entre seis e 12 semanas. No segundo caso, os atletas utilizam diversas drogas simultaneamente para evitar o desenvolvimento de tolerância a um tipo particular de EAA (essa idéia não encontra suporte científico). Os atletas geralmente iniciam seus períodos de consumo com doses menores, e vão aumentando-as gradativamente para, ao final do ciclo, finalmente reduzi-las. Essa interrupção final

visa antecipar períodos de competição; assim, quando ainda existe um intervalo considerável para o início de competições, os atletas adotam tais protocolos, fazendo cessar o consumo períodos antes do início desses eventos competitivos^{3,9,12}.

O fato de muitos usuários de EAA utilizarem outras substâncias simultaneamente ao uso desses esteróides, também contribui para dificultar o pareamento dos dados experimentais entre os diversos estudos. São usadas substâncias como a maconha, a cocaína, o álcool, o *crack*, diuréticos, antiestrógenos, gonadotrofina coriônica humana e medicação antiacne^{3,25}. Os efeitos decorrentes desse uso paralelo são pouco conhecidos e podem influenciar o organismo independentemente dos EAA, bem como alterar os próprios efeitos desses esteróides.

Por último, outra limitação aos estudos experimentais com EAA decorre da ilegalidade no uso dessas drogas. Isso induz atletas a adquirirem esses esteróides no chamado mercado negro, o que dificulta a obtenção de conhecimentos adequados sobre os diferentes tipos de drogas utilizados e seus efeitos, pois a maioria dos usuários não admite o uso.

Em relação às dosagens utilizadas, deve-se destacar o fato de que a maioria dos receptores para esteróides se encontra saturada, ou quase, em homens normais. Isso implica a administração de doses farmacológicas (acima do fisiológico) de esteróides exógenos na tentativa de se obter efeitos^{10,26}.

Este uso em doses farmacológicas está associado, por sua vez, ao estabelecimento de uma gama de efeitos indesejados (colaterais)^{3,4,9-11,20,25}. Em primeiro lugar deve-se lembrar que a própria definição do que é o efeito colateral de um EAA é uma tarefa difícil. Dito de outra forma, muitas vezes a própria ação normal dos EAA pode ser considerada como um efeito colateral. Exemplo disso são os inúmeros efeitos androgênicos desencadeados pelo uso de elevadas doses de EAA em mulheres que visam obter aumento de massa e força musculares. Como ambas as propriedades dos EAA resultam da interação com receptores comuns, a administração de EAA na mulher exerce não só os efeitos desejados (anabólicos), mas também os indesejáveis, ou seja, colaterais (androgênicos)³. Quanto aos efeitos colaterais associados ao uso abusivo de EAA, vale lembrar que a maior parte desses efeitos aparentemente não coloca em risco a vida dos indivíduos. Além disso, a maioria desses efeitos desaparece com a descontinuidade do

uso da droga. Isso é corroborado pelo pequeno número descrito de comprometimentos sérios à saúde em consequência do uso de EAA. Porém, não se deve esquecer de alguns relatos impressionantes de mortes relacionadas ao uso dessas substâncias¹².

Os efeitos colaterais resultantes do uso indiscriminado de EAA foram classificados por Wilson¹⁰ em feminilizantes, masculinizantes e tóxicos. Os feminilizantes podem resultar da conversão de esteróides em estrógeno e estradiol em tecidos extraglandulares (embora tal conversão ainda não tenha sido demonstrada). Esses efeitos ocorrem em homens, sendo o exemplo mais evidente a ginecomastia, fenômeno muito observado em levantadores de peso¹⁰.

Dentre os efeitos masculinizantes, estão o hirsutismo, a indução de acne, engrossamento da voz, hipertrofia do clitóris e distribuição capilar masculina — efeitos irreversíveis em sua grande maioria⁵.

Quanto aos efeitos tóxicos, estão associados principalmente à detoxificação de esteróides 17- α -alquilados no fígado. Nesse órgão, tais drogas parecem ocasionar icterícia, peliose hepática e induzir a formação de tumores¹⁰. Foram descritos 14 casos de usuários de EAA que morreram em decorrência de câncer hepatocelular. Some-se a isto o fato de que 80% de atletas que consomem EAA apresentam mudanças bioquímicas no tecido hepático, embora sem apresentar sintoma algum de doenças nesse órgão².

Outro tipo de efeito colateral dos EAA estaria relacionado ao desenvolvimento de doenças coronarianas em usuários. Alguns estudos indicam que o uso dessas drogas promove o aumento dos casos de doenças coronarianas, o que pode estar relacionado à crença de que a testosterona é responsável pela maior incidência de problemas cardíacos em homens quando comparados a mulheres em idade fértil^{27,28}, pois estas mulheres, além de apresentar baixas concentrações de testosterona, possuem hormônios que aparentemente as protegeriam contra problemas cardiovasculares.

Sachtleben e col.²⁵ também descreveram outros possíveis efeitos deletérios (prejudiciais) dos EAA no coração. Eles encontraram diferenças morfológicas no músculo cardíaco (miocárdio) de usuários dessas drogas em relação ao coração de não-usuários. Além disso, afirmaram que o problema pode ser bem mais grave do que se pensa, uma vez que muitos estudos semelhantes não consideraram os possíveis efeitos da utilização a longo prazo de EAA pelos atletas. Essa omissão

pode justificar, de acordo com os autores, a não constatação de alterações do miocárdio em usuários de EAA.

Aparentemente, também o perfil de lipoproteínas plasmáticas é alterado com a utilização de EAA. Isto é importante, pois, sabidamente, esse perfil está relacionado com a maior ou menor incidência de doenças coronarianas. O que está sendo constatado pelos estudos é que o uso de EAA aumenta a concentração plasmática de triacilgliceróis e diminui as concentrações da lipoproteína HDL (aparentemente benéfica ao sistema circulatório). Acredita-se que uma diminuição das concentrações de HDL em apenas 10% aumenta em 25% a probabilidade de o indivíduo desenvolver uma doença coronariana. Costill e col.²⁹ analisaram essa questão e demonstraram que após 102 dias de utilização de esteróides anabolizantes os níveis de HDL diminuíram em 20%. Logo, de acordo com os cálculos, esses usuários apresentariam uma probabilidade 50% maior de apresentar problemas coronarianos em relação a não usuários das drogas.

O coração pode ainda ser prejudicado pelo uso de EAA devido à retenção de sódio no organismo, desencadeada por essas substâncias. Conseqüentemente, a retenção hídrica aumenta, o que significa aumento da pressão osmótica e do volume de sangue, sobrecarregando o sistema cardiovascular.

Os efeitos prejudiciais dessas alterações sobre o coração (ou sobre aspectos relacionados a ele) parecem ser corroborados pela existência de vários casos bem documentados de doença coronariana e morte em atletas de meia-idade, aparentemente normais, sem histórico prévio de doenças cardiovasculares, mas que utilizavam EAA².

Outra conseqüência do uso de anabolizantes esteróides, que pode ocasionar prejuízos ao coração, é o aumento na retenção de sódio. Esse aumento gera elevações da pressão osmótica e de volume do sangue, o que implica sobrecarga ao coração².

A utilização de EAA também está associada a efeitos colaterais no aparelho reprodutor e na libido. Os indivíduos que utilizam esteróides apresentam menor número de espermatozóides em comparação com indivíduos-controle, atrofia de cerca de 20% dos testículos e diminuição da concentração de testosterona plasmática. Quanto à libido, suspeita-se de que possa estar diminuída nesses atletas.

De acordo com alguns relatos, os tendões também sofrem danos devido ao consumo de doses elevadas de EAA. Neste particular, vale

destacar o estudo sobre um paciente de Visuri & Lindholm²⁰. O indivíduo estudado era um fisiculturista de 23 anos, que no período de dois anos apresentou duas rupturas do tendão distal do bíceps braquial. Este é um tipo de lesão muito raro em tendões normais, e os autores cogitam que uma possível explicação seria a utilização de doses de 1.500mg a 2.000mg/semana de EAA. Os autores relatam que embora existam apenas quatro casos descritos de lesões em tendões relacionadas ao consumo de EAA, esses problemas podem determinar o fim da carreira do atleta.

Finalmente, outros efeitos colaterais, atribuídos à utilização de EAA, são: o fechamento prematuro das epífises ósseas em indivíduos em fase de crescimento e a diminuição das concentrações sanguíneas de anticorpos.

Em resumo, apesar dos inúmeros relatos alertando quanto ao problema da utilização de EAA, o uso abusivo dessas substâncias cresce assustadoramente. Yesalis & Bahrke³ mencionam que a imposição social por vitória e boa aparência física são muito importantes nesse fenômeno. Além disso, a falta de informação sobre os efeitos negativos da utilização prolongada dessas drogas é um aspecto encorajador para muitos usuários^{3,25}.

Vale ressaltar também que a utilização de outras substâncias, objetivando ganhos anabólicos, tem aumentado cada vez mais. Dentre essas substâncias que estão sendo adotadas merece destaque o hormônio de crescimento (GH). Os primeiros relatos da utilização do GH em atletas surgiram na década de 1980. George² menciona que fatores, como o aumento na precisão dos métodos de detecção de EAA e a crença de que o GH promova maiores benefícios que esses esteróides, foram importantes para a popularização dessa prática. Finalmente, a rápida degradação do GH na circulação (o conteúdo de uma aplicação intravenosa é degradado em três horas)³⁰ converte o hormônio em uma boa opção para evitar a detecção em testes anti-dopping.

O GH é um hormônio polipeptídico sintetizado pela glândula hipófise (hipófise anterior) e que apresenta um efeito estimulador no crescimento da musculatura cardíaca e musculatura esquelética³¹⁻³⁵. Nesse sentido, a principal ação do GH, em estimular o crescimento da musculatura esquelética, é mediada pelas somatomedinas, embora parte desse estímulo seja resultado do aumento na captação de aminoácidos pela musculatura esquelética (também uma ação desencadeada pelo GH).

A secreção de GH é controlada por um mecanismo envolvendo dois hormônios hipotalâmicos. Um desses exerce papel estimulador e é denominado hormônio liberador de GH; o outro, por sua vez, apresenta característica de inibidor e é chamado somatostatina.

Diferentes estímulos são capazes de influenciar esse mecanismo de controle, desencadeando a secreção de GH. Exemplos desses estímulos são o exercício físico, o sono, a hipoglicemia e um aminoácido chamado arginina⁷.

O exercício constitui-se em potente estimulador da secreção de GH. Por exemplo, a liberação hormonal induzida por uma sessão de exercício de 20 minutos (75%-90% do VO₂máx) é igual àquela induzida pela hipoglicemia (outro potente estímulo) e maior do que a secreção em resposta ao sono ou àquela induzida pela arginina. O mecanismo de controle responsável pela secreção de GH, em decorrência do exercício, não foi totalmente estabelecido³⁰.

A resposta hormonal ao exercício depende das características deste, sendo que os exercícios intensos e intermitentes induzem a secreção de maiores quantidades de GH em comparação a exercícios contínuos. De forma semelhante, a utilização de cargas elevadas (exemplo, peso no trabalho de resistência muscular) e poucas repetições induz aumentos nas concentrações plasmáticas de GH, o que não ocorre quando é realizado trabalho com cargas moderadas e muitas repetições. Nessas condições, o trabalho com os membros inferiores está relacionado com maior secreção hormonal em comparação ao trabalho realizado com os membros superiores numa mesma intensidade relativa.

Até metade da década de 1980 o GH só estava disponível a partir da hipófise de cadáveres e era utilizado para o tratamento do nanismo (condição conseqüente à falta do hormônio). A dificuldade na obtenção tornava os tratamentos com esse produto bastante dispendiosos (de 200 a 1.000 dólares por mês). Apesar disso, muitos atletas o obtinham e utilizavam, principalmente colegiais. As causas da utilização dessas drogas por pré-adolescentes se devia em grande parte à pressão que pais e técnicos exerciam sobre os indivíduos para que eles se desenvolvessem rapidamente e alcançassem seu melhor rendimento.

No ano de 1984, ocorreram várias mortes devido a uma doença viral associada ao uso de GH de cadáveres (a síndrome de Creutzfeldt-Jakob), acarretando a retirada do hormônio do mercado americano.

Essa retirada, entretanto, não foi suficiente para inibir a prática do consumo de GH pelos atletas, pois logo surgiram no mercado o GH bovino e o de macacos. Quanto a esses hormônios derivados de animais, apenas o oriundo de primatas parece apresentar algum efeito em seres humanos. Finalmente, surgiu o GH sintético produzido por meio da engenharia genética. Isso barateou o custo da droga e facilitou a disseminação do uso ilícito. Apesar disso, muitos atletas reclamam dos efeitos menos potentes do GH sintético em comparação com o derivado de cadáveres. Por isso mesmo, inúmeros relatos denunciam a existência de muitos locais onde a produção de GH de cadáveres continua a todo vapor².

Macintyre³⁰ menciona duas maneiras pelas quais os atletas se suplementam com GH: utilizam-se de injeções do hormônio e/ou consomem diversas drogas oralmente, no intuito de estimular a liberação endógena de GH.

Lombardo e col.⁵ destacam três tipos de benefícios procurados pelos indivíduos que decidem tomar GH, com relação ao contexto esportivo:

1. Aumento da síntese protéica no músculo esquelético (hipertrofia)
2. Aumento na utilização das reservas de gordura corporal
3. Aumento da capacidade de reparação de danos musculares.

A procura por tais benefícios se deve em grande parte aos resultados de diversos estudos experimentais sobre os efeitos do GH no metabolismo protéico.

Alguns autores demonstraram inicialmente que o GH era capaz de estimular a síntese protéica (aumentar a massa muscular) de ratos cuja hipófise havia sido extraída³⁴.

Salomon e col.³⁵, estudando humanos deficientes em GH, verificaram que este hormônio é capaz de influenciar diversos parâmetros musculares. Os autores constataram aumento na razão massa magra/massa gorda, força isométrica do quadríceps e na capacidade de os indivíduos realizarem trabalho em ciclo-ergômetro. Além disso, também foi observado aumento no volume muscular e diminuição da dobra subescapular.

Assim, os estudos com humanos deficientes em GH estão em concordância com os dados obtidos em animais na mesma condição de

deficiência. As evidências experimentais obtidas nesses casos demonstram que a administração exógena de GH apresenta efeitos positivos em relação a alguns parâmetros musculares. Esses efeitos são particularmente marcantes quanto ao aumento da massa muscular esquelética.

Segundo Lombardo e col.⁵, existe um consenso entre os pesquisadores quanto à veracidade desses efeitos em indivíduos deficientes de GH; porém, os efeitos da administração exógena de GH em indivíduos normais (não deficientes do hormônio) são controversos.

Autores como Bigland & Jehring³⁶ administraram GH em animais (ratos) normais e verificaram aumento na massa muscular. Entretanto, os animais que receberam o hormônio produziram menos tensão por grama de peso quando comparados aos músculos de animais não tratados.

Estudos realizados com humanos normais, recebendo doses exógenas de GH, demonstraram aumento da massa muscular e diminuição da porcentagem de gordura corporal. Infelizmente, os autores desses trabalhos não quantificaram se os indivíduos apresentaram melhora em seu rendimento^{37,38}.

Dessa forma, Lombardo e col.⁵ afirmam que a pequena quantidade de trabalhos científicos disponíveis sobre os efeitos do GH exógeno, no aumento de parâmetros como massa e força musculares e diminuição do conteúdo de gordura corporal, não permite conclusões definitivas sobre o assunto. Lembram ainda que a maioria dos estudos constata aumento de massa muscular, que não é, porém, acompanhado por aumento de força muscular.

Macintyre³⁰ afirma que a controvérsia sobre os efeitos do uso de GH na musculatura esquelética poderia ser explicada pelo fato de o processo de crescimento muscular ser um fenômeno bastante complicado. De acordo com alguns autores, existem dois tipos básicos de crescimento muscular: o crescimento induzido pelo trabalho com sobrecarga e o crescimento resultante da ação hormonal na musculatura esquelética^{39,40}. O processo de síntese protéica, estimulado nos dois tipos de crescimento, é o mesmo, porém, os fatores responsáveis pelo controle dessa síntese são diferentes no crescimento induzido por sobrecarga e no crescimento induzido por hormônios³⁰. Além disso, o tipo de proteína produzido em ambos os tipos de crescimento também difere.

Dessa maneira, discrepâncias relatadas em estudos experimentais, quanto ao aumento do volume da musculatura esquelética sem a concomitante melhoria no desempenho, poderiam justificar-se pelo fato de o GH induzir a síntese de proteína do tipo não-contrátil (colágeno), ao contrário do que ocorre no crescimento devido a sobrecargas.

No caso do trabalho com sobrecargas, Goldberg e col.⁴⁰ demonstraram que ele resulta no aumento de 50% do conteúdo intramuscular de colágeno. Quanto ao colágeno, é sabido que o GH também é capaz de estimular a sua síntese. Nesse particular, vale ressaltar alguns aspectos musculares de indivíduos portadores de acromegalia. Na acromegalia, uma doença irreversível ocasionada pelo excesso de GH, os indivíduos apresentam a musculatura hipertrofiada, porém funcionalmente fraca. Curiosamente, há elevado conteúdo de colágeno intramuscular. Se o excesso de GH utilizado por atletas desencadear um padrão de alterações musculares similar ao que ocorre na acromegalia, isso poderia explicar as discrepâncias registradas pelos estudos experimentais.

Assim, como no caso dos EAA, o uso de GH está associado a inúmeros efeitos colaterais². Acredita-se que quando os indivíduos utilizam doses 10 vezes maiores do que as utilizadas como reposição hormonal em indivíduos deficientes (0,6UI/kg), esses efeitos podem se apresentar. Entre esses efeitos figuram: crescimento inespecífico de todos os órgãos; alargamento facial (nariz, orelhas e língua); aumento no tamanho de mãos, pés, queixo, mandíbula; diabetes, doenças tireoidianas; impotência; fechamento prematuro das epífises ósseas em indivíduos em fase de crescimento; hiperlipidemia; e desordens menstruais⁴¹.

Existem ainda relatos de que o abuso na utilização de GH promove engrossamento e aumento da aspereza da pele, produzindo um quadro denominado “epiderme de elefante”⁴². De acordo com esses mesmos relatos, indivíduos em tais condições possuem uma pele espessa, a ponto de tornar-se impenetrável para agulhas hipodérmicas. Finalmente, Smith & Perry⁴³ defendem que a combinação de efeitos como diabetes, aumento do coração (cardiomegalia) e hiperlipidemia certamente contribui para a redução do tempo de vida do indivíduo.

Como já mencionado, a utilização de diversas substâncias com o intuito de *dopping* tornou-se muito difundida nos anos 60. Nesse período, o consumo exacerbado de drogas, visando ao aumento da *perfor-*

mance fez-notar por meio do considerável número de vítimas fatais registrado entre atletas. Um dos mais dramáticos exemplos foi a morte do ciclista dinamarquês Jensen, durante os Jogos Olímpicos de 1960 (Roma), creditada ao excessivo consumo de anfetaminas¹⁹.

Esses incidentes geraram as primeiras intenções de reprimir a prática do *dopping*. Em 1962, ocorreu uma reunião em Strasburgo, onde os representantes franceses enfatizaram a intenção de seu país de reprimir a utilização de drogas no âmbito desportivo. Infelizmente, os representantes das demais delegações concluíram erradamente que a prática do uso de drogas estava restrita ao ciclismo, e, mais particularmente, ao Tour de France, caracterizando-se, portanto, como um problema exclusivo da França. Dessa forma, nenhuma medida foi adotada contra a prática do uso abusivo de drogas nessa reunião.

Em 1964, durante os Jogos Olímpicos de Tóquio, a existência de denúncias sobre o uso abusivo de drogas reacendeu as discussões sobre a necessidade de adoção de medidas em âmbito nacional e internacional contra o problema. Assim, o Comitê Olímpico Internacional (COI) instituiu sua comissão médica em 1967. O objetivo dessa comissão era buscar estratégias para evitar o uso de substâncias proibidas por parte dos atletas².

Embora o COI tenha sido uma das primeiras entidades do mundo a instituir testes anti-*dopping*, outras federações se anteciparam a ele, como, por exemplo, a FIFA, que introduziu esse tipo de teste na Copa do Mundo de 1966, na Inglaterra. O COI, por sua vez, instituiu a testagem inicialmente em 1968, nos Jogos de Inverno realizados na França, e, posteriormente, mas ainda no mesmo ano, nos Jogos Olímpicos do México.

Os primeiros testes foram criados com o objetivo de detectar a utilização de anfetamina na urina de atletas, pois essas drogas eram muito populares naquele período. Apesar da implantação dos testes, eles não eram totalmente confiáveis na detecção de anfetaminas. Outro aspecto interessante é que nesta fase não existiam testes para a detecção do uso de EAA. Vale lembrar que, até 1994, a urina era o único líquido corporal utilizado para exames anti-*dopping*. A partir desse ano o COI autorizou também a coleta de amostras de sangue.

Os testes para a detecção de EAA só foram desenvolvidos nos anos 70, na Inglaterra, pelo professor Raymond Brooks. Os EAA só foram considerados *dopping* a partir de 1975, quando foram incluídos na lista de

substâncias proibidas. O primeiro teste oficial para a detecção de EAA foi em 1976, na Olimpíada de Munique, embora os testes ainda fossem pouco precisos.

Existem diferentes métodos para detecção de substâncias proibidas, dentre esses destacam-se o radioimunoensaio (utiliza anticorpos contra a substância que se deseja detectar); a cromatografia a gás; e a espectrometria de massa (detecta as substâncias pelos seus respectivos pesos moleculares). No caso da detecção de EAA, os melhores resultados em testes anti-*dopping* têm sido obtidos por meio da combinação das duas últimas técnicas. Por outro lado, a detecção dos hormônios pépticos (exemplo GH) é mais complexa e só apresenta bons resultados com o radioimunoensaio; porém, este sozinho não é aceito como prova definitiva de *dopping*. Logo, a detecção de hormônios pépticos ainda depende de técnicas limitadas.

Além disso, no caso dos EAA, a detecção na urina não é tarefa fácil, pois, segundo Wilson¹⁰, existem inúmeros tipos de EAA, sendo que cada um tem uma via de metabolização diferente e, conseqüentemente, apresenta diferentes subprodutos. Com o intuito de contrabalancear tal dificuldade, vários métodos são utilizados para a detecção de EAA.

Agravando ainda mais a situação, existe a questão de que a cada dia surgem novas estratégias, desenvolvidas por atletas, técnicos e pesquisadores inescrupulosos, com o objetivo de burlar os vários mecanismos anti-*dopping*. Por exemplo, os atletas que desejam obter ganhos quanto aos seus parâmetros musculares, mas desejam evitar os possíveis efeitos colaterais da utilização de EAA e/ou GH; os atletas que estejam tentando reverter a inibição da produção de testosterona endógena (fisiológica), devido ao uso desses esteróides, o que em um exame anti-*dopping* poderia comprometê-los, se utilizam um hormônio denominado gonadotrofina coriônica humana (HCG). Esse hormônio é produzido na mulher durante o período da gravidez e é capaz de estimular as células de Leydig a produzirem testosterona e epiandrosterona, atuando nos testículos da mesma maneira que o LH (hormônio controlador da produção de testosterona endógena). Atletas que objetivam ganhos musculares acreditam que isso é suficiente para que eles alcancem seus objetivos. Por outro lado, indivíduos que desejam aumentar a baixa concentração endógena de testosterona, com essa prática mantêm suas concentrações plasmáticas de testosterona e epiandrosterona dentro dos níveis aceitáveis pela

comissão médica do COI. Atualmente, o abuso de HCG parece estar restrito aos EUA, pelo fato de ser este país o maior produtor de conhecimento na área⁴⁴.

Diante disso, várias estratégias são adotadas para prevenir e punir a utilização de EAA. Dentre elas, uma lista com numerosas substâncias consideradas proibidas e medidas punitivas para qualquer atleta que comprovadamente utilize essas substâncias. A maioria dos países possui legislação própria, baseada na do COI, para prevenir e punir a utilização de substâncias vetadas.

As substâncias utilizadas com o objetivo de aumentar a *performance* e que são consideradas *dopping* são divididas em classes e métodos. De acordo com George², a lista da comissão médica do COI de 1994 apresenta as seguintes divisões:

I. Classes de *dopping*

- a) Estimulantes
- b) Narcóticos
- c) Agentes anabólicos
- d) Diuréticos
- e) Hormônios peptídicos, glicoprotéicos e análogos

II. Métodos de *dopping*

- a) *Dopping* de sangue
- b) Manipulação química, física ou farmacológica

III. Drogas sujeitas a restrições

- a) Álcool
- b) Maconha
- c) Anestésicos locais
- d) Corticosteróides
- e) Betabloqueadores

Quanto à utilização de EAA/GH, percebe-se que apesar dos mecanismos de repressão ao uso, da falta de comprovação científica, quanto à eficácia, e apesar dos potenciais efeitos colaterais, o consumo de anabolizantes continua sendo um sério problema no âmbito esportivo. Para que esse problema seja resolvido, diferentes medidas devem ser adotadas. Em primeiro lugar, programas de educação quanto à utilização de anabolizantes devem ser oferecidos aos atletas: muitas vezes esses indivíduos se valem dessas práticas por falta de conhecimento quanto à verdadeira eficácia e quanto ao risco envolvido. Outro aspecto importante é o desenvolvimento de uma série de pesquisas que demonstrem definitivamente a ineficácia dos anabolizantes em indivíduos saudáveis. Finalmente, o desenvolvimento de técnicas laboratoriais de detecção cada vez mais modernas, que contribuiriam, senão para solucionar, pelo menos para reduzir o problema.

BIBLIOGRAFIA

1. Lemon PWR. Protein and amino acid needs of the strength athlete. *International Journal of Sport Nutrition* 1:127-145, 1991.
2. George A. The anabolic steroids and peptide hormones. In: *Drugs in sport*. 2a. ed., Mottram DR & Gunnels, E & FN Spon, New York, pp. 173-218, 1996.
3. Yesalis CE, Bahrke MS. Anabolic-androgenic steroids. Current issues. *Sports Med* 19:327-340, 1995.
4. Lamb DR. Anabolic steroids in athletics: How well do they work and how dangerous are they? *Am J Sports Med* 12:31-38, 1984.
5. Lombardo JA, Hickson PC, Lam DR. Anabolic/androgenic steroids and growth hormone. In: Lamb DR, Williams MH. *Perspectives in exercise. Ergogenics — Enhancement of Performance in Exercise and Sport*. Brown and Benchmark, New York, Science and Sports Medicine 4:249-278, 1991.
6. Kochakian CD. *Anabolic-androgenic steroids*. Springer Verlag, New York, 1976.
7. Ganong, W.F. *Review of medical physiology*. Appleton & Lange, Connecticut, 379-417, 1995.
8. Hoberman, JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Scientific American*, 76-81, 1995.
9. Rogol AD, Yesalis III CE. Anabolic-androgenic steroids and athletes: what are the issues? *Journal Endocrinology Metabolism* 74:465-469, 1992.

10. Wilson JD. Androgen abuse by athletes. *Endocrine Reviews* 9:181-199, 1988.
11. Wade N. Anabolic steroids: Doctors denounce them, but athletes aren't listening. *Science* 176:1.399-1.403, 1972.
12. LaBree M. A review of anabolic steroids: uses and effects. *Journal Sports Medicine Physical Fitness* 31:618-626, 1991.
13. Celotti F, Cesi PN. Anabolic steroids: a review of their effects on the muscles, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. *J Steroid Biochem Molec Biol* 43:469-477, 1992.
14. Kochakian CD. The effect of male hormone on protein metabolism of castrated dogs. *Proc Soc Exp Biol (NY)*, 32:1064-1065, 1975.
15. Ryan AJ. Anabolic steroids are fool's gold. *Fedn Proc* 40:2.682-2.688, 1981.
16. Alway SE, Starkweather LA. Effect of anabolic steroids on new fiber formation and fiber during stretch-overload. *J Appl Physiol* 74:832-837, 1993.
17. Bagatell CJ, Heiman JR et al. Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in health men. *J Clin Endocrinol Metab* 79:561-67, 1994.
18. Anderson RA, Bancroft J, Wu FCW. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1053-1057, 1992.
19. Lueschen G. Doping in sport: the social structure of a deviant subculture. *Sport Science Review* 2:92-106, 1993.
20. Visuri T, Lindholm H. Bilateral distal biceps tendon avulsions with use of anabolic steroids. *Medicine Science Sports Exercise* 26:941-944, 1994.
21. Fahey TD, Brown CH. The effects of an anabolic steroid on strength, body composition and endurance of college males when accompanied by weight training program. *Med Sci Sports* 5:272-276, 1973.
22. Hervey GR, Hutchinson I, Knibbs AV et al. Anabolic effects of methandienone in men undergoing athletic training. *Lancet* 2:69-702, 1976.
23. Johnson LC, Fischer G, Silverster et al. Anabolic steroid: effects of strength, body weight, oxygen uptake and spermatogenesis upon mature males. *Med Sci Sports* 4:43-45, 1972.
24. Johnson LC, Roundy ES, Allsen PE et al. Effect of anabolic steroid treatment on endurance. *Med Sci Sport* 7:287-289, 1975.
25. Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA et al. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Medicine Science Sports Exercise* 25:1.240-1.245, 1993.
26. Hickson RC, Galassi TM, Kurowski TT et al. Skeletal muscle cytosol [³H] methyltrienolone receptor binding and serum androgens: effects of hypertrophy and hormonal state. *J Steroid Biochem* 19:1705-1712, 1983.
27. Mooradian AD. Antioxidant properties of steroids. *J Steroid Molec Biol* 45:509-511, 1993.

28. Rifici VA, Khachadurian AK. The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17- β -estradiol. *Metabolism* 41:1.110-1.114, 1992.
29. Costill DL, Pearson DR, Fink WJ. Anabolic steroid use among athletes. Changes in HDL-C levels. *Physician and Sports Medicine* 12:113-117, 1984.
30. Macintyre JG. Growth hormone and athletes. *Sports Medicine* 4:129-142, 1987.
31. Fain JN, Kovacev VP, Scow RO. Effect of growth hormone; and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat. *J Biol Chem* 240:3.522-3.529, 1965.
32. Hjalmarson A, Isaksson O, Ahren K. Effect of growth hormone and insulin on amino acid transport in perfused rat heart. *Am J Physiol* 217:1795-1802, 1969.
33. Kostyo JL, Hotchkiss J, Knobil E. Stimulation of amino acid transport in isolated diaphragm by growth hormone added in vitro. *Science* 130:1653-1654, 1959.
34. Kostyo JL, Nutting D. Acute in vivo actions of growth hormone on various tissues of hypophysectomized rats and their relationship to the levels of thymidine factor and insulin in the plasma. *Horm Metab Res* 5:167-171, 1973.
35. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone; on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *New Engl J Med* 321:1.797-1.803, 1989.
36. Bigland B, Jehring B. Muscle performance in rats, normal and treated with growth hormone. *J Physiol* 116:129-136, 1952.
37. Crist DM, Peake GT, Egan PA et al. Body composition response to exogenous GH during training in highly conditioned adults. *J Appl Physiol* 65:579-584, 1988.
38. Ulman M, Alameddine H, Skottner A et al. Effects of growth hormone on skeletal muscle II. Studies on regeneration and denervation in adult rats. *Acta Physiol Scand* 135, 537-543, 1989.
39. Egerton VR. Exercise and growth and development of muscle tissue. In: *Physical activity: human growth and development*. Rarich (ed.) Academic Press Inc. New York, 1973.
40. Goldberg AL, Etlinger JD, Goldsink DF et al. Mechanism of work induced hypertrophy of skeletal muscle. *Medicine and Science in Sports* 7:248-61, 1975.
41. Kicnan AT, Cowan DA. Peptide hormone and sport: misuse and detection. *Br Med Bul* 48:496-517, 1992.
42. Taylor WN. Synthetic human growth hormone. A call for federation control. *Physic Sports Med* 16:182-192, 1988.
43. Smith DA, Perry PJ. The efficacy of ergogenic agents in athletic competitors. Part II: Other performance-enhancing agents. *Annals Pharmacother* 26:653-659, 1992.
44. Rickert VI, Pawlak-Morello C, Sheppard V. et al. Human growth hormone: a new substance of abuse among adolescents? *Clin Paediat* 31:723-726, 1992.

Índice Remissivo

A

Absorção

da glicose, mecanismo de, 40

de cobre, 149

de frutose livre, 40

de sódio, 115

e digestão

de carboidratos, 39

de lipídios, 74

intestinal, 115

de sódio, 102

Acetil-CoA, 77

Ácido(s)

ascórbico, 116, 136

butírico b-hidroxi-y-trimetil-amina, 85

cítrico, 116

clorídrico, 19

desoxirribonucleico, 13

fosfórico, 73

graxo(s)

comuns, 72

concentração plasmática de, 121

consumido pelo músculo

esquelético, origem do, 76

de cadeia longa, 82, 141

de cadeia média, 84

impermeável, 11

insaturados, biossíntese de, 133

livres, 131

plasmáticos, 10

poliinsaturados, 73

de cadeia longa, 147

dietas ricas em, 136, 146

lático, 134

ribonucleico, 13

tricarboxílico, ciclo do, 82

Acidose láctica, 80

Acil-CoA graxo, 87

Aclimatação, 99

Acne, indução de, 168

Actina, 13

Adenosina, 21

difosfato de, 9

monofosfatase, 121

Adipócitos, 44

periféricos, lipólise do triacilglicerol

armazenado em, 78

efeito do treinamento, 80

lipólise do triacilglicerol

intramuscular, 80

Adrenal, córtex da, 157

Adrenalina, 54

Agente(s)

anabólicos, 156, 177

ergogênico, 54

Água

ad libitum, consumo de, 115

- corporal, 95
- percentual de redução do total de, 106
- perda de, distribuição da, entre os espaços e diferentes órgãos, 107
- perdida no suor, 104
- Agulhas hipodérmicas, 174
- Alanina, 21
 - aminotransferase, 23, 27
 - glicose, 27
- Alargamento facial, 174
- Albumina, 75, 84
- Álcool, uso de, 155, 167
- Alimentos
 - compostos ricos em carboidratos
 - com alto índice glicêmico, 60
 - com índice glicêmico
 - baixo, 61
 - moderado, 60
 - e nutrientes, 1-4
- Alterações
 - do tempo de coagulação, 148
 - no débito cardíaco, 104
- Ambiente(s)
 - quente(s), 98
 - e seco, 99
 - e úmido, 99
 - úmidos, 97
- Amido, 37
- Aminoácidos, 131, 171
 - catabolismo de, 121
 - degradação oxidativa de, 133
 - e captação de glicose no músculo esquelético, 29
 - e transporte de glicose, 31
 - essenciais, 14
 - metabolismo de, 121
 - não-essenciais, 14
 - triptofano, 18
- Amônia, 23
 - concentração plasmática de, 121
- Anabolizantes, 155-180
- Análogos químicos da testosterona, 157
- Anemias, 158
- Anestésicos locais, 177
- Angiotensina
 - I, 102
 - II, 102
- Angiotensinogênio alfa-2 globulina, 102
- Animais de laboratório, estudos com, 141
- Ânion superóxido, 132
 - meia-vida, 139, 142
- Antiacne, 167
- Anticorpos, 170
- Antiestrógenos, uso de, 167
- Antioxidantes, 134
 - concentrações de, 138
 - papel benéfico dos, sobre a fadiga, 145
 - transporte interórgãos de, 139
 - uso de, na dieta, 146
- Apetite, aumento do, 102
- Arginina, 20, 171
- Arremessadores, 160
- Ascorbato, concentração de, 137
- Asparagina, 28, 32
- Aspartato, 21, 27, 32
- Aspiração
 - dos resíduos gástricos, 112
 - gástrica, 109
- Atividade física
 - esporádica, 146
 - idoso submetidos a uma sessão de, 147
 - produção de espécies reativas de oxigênio na
 - intensa, 134
 - moderada, 133
- Atividade motora
 - intensa, 149
 - metabolismo de aminoácidos na, 21
 - aminoácidos
 - e captação de glicose no músculo esquelético, 29
 - e transporte de glicose, 31
 - integração metabólica e aminoácidos, 23
 - metabolismo, 21
 - papel do piruvato carboxilase na célula muscular, 24
 - relação
 - entre aminoácidos e metabolismo da célula muscular, 26
 - proteína e metabolismo da célula muscular, 25
 - moderada, 133
 - produção de espécies reativas de oxigênio durante a, e mecanismos de defesa, 131-153
 - β-caroteno, 138
 - e enzimas antioxidantes, 142

efeito agudo, 142
efeito crônico, 143
endógenas, 138
catalase, 140
glutational peroxidase, 140
superóxido dismutase, 139
exógenas, 135
na atividade física
intensa, 134
moderada, 133
radicais livres, fadiga e lesões
musculares, 144
uso de antioxidantes na dieta, 146
vitamina
C, 136
E, 135

Atletas
das provas de campo e de pista, 160
miocárdio de, 143
 α -tocoferol, 135, 147
ATPases, 8

B

Bactérias anaeróbias, 139
Balanço nitrogenado, 26
Balke, protocolo de, 123
Barorreceptores, 101
 β -caroteno, 138
Bebidas geladas, 116
Betabloqueadores, 177
 β -hidroxibutirato, 77
Bíceps braquial, 170
Bicicleta ergométrica, 122
Bile, 74
Biópsia, técnica de, 37
Bomba sódio-potássio, 108
 β -oxidação, 11, 76

C

Cafeína, uso de, 155
Cálcio, concentração intracelulares de, 145
Cálculo renal, 137
formação de, 148

Calor
exposição ao, 100
metabólico, 96
Câmara climática, testes em, 112
Câncer, 133
hapatocelular, 168
Captação, transporte intracitoplasmático,
transporte mitocondrial e oxidação, 81
Carboidrato(s), 37-69, 110, 131
captação de glicose no exercício, 54
concentração de, 109
consumo de, 119
da dieta, 38
digestão e absorção, 39
carboidratos e produção de energia, 46
e desempenho, 58
exógeno, 110
ingestão de, 116
oxidação de, 120

Carbonos, 15
Carnitina, 28
palmitoiltransferase, 87
palmitol-CoA-transferase, 11
suplementação nutricional com, 85

Carter-Gisolfi, estudo de, 116

Catabolismo, 15
de aminoácidos, 121
protéico, 121

Catalase, 133, 140

Catarata, 133

Catecolaminas, 78
circulantes, 50, 58, 79, 134

Célula(s)
com inibição reversível do metabolismo, 108
com metabolismo normal, 108
corporais, 101
de eucariotos, 143
de Leydig, 157
DNA das, 133
fagocitárias, 133
morte de, 145
muscular, 56, 145
fontes energéticas das, 8
regulação do metabolismo da, 10
relação
entre aminoácidos e metabolismo da, 26
proteína e metabolismo da, 25
musculoesqueléticas cardíacas, 44
Célula-alvo, necrose de, 146

- Cérebro, 140
- Ciclismo, 120
prolongado intermitente, 110
- Ciclistas, 147
- Ciclo
alanina-glicose, 22
das purinas-nucleotídeos, 28
de Cori, 57
de Krebs, 9, 134
do ácido tricarbóxico, 82
glicose-ácidos graxos livres, 57
- Cinética de saturação tipo Michaelis-Menten, 55
- Circulação êntero-hepática, 20
- Cistalografia de raios X, 16
- Citocromo oxidase, 134
- Citoplasma, 141
- Citrato, 52
- Clembuterol, 156
- Clitórís, hipertrofia do, 168
- Cloreto, 101
de sódio, 115
- Coagulação
alteração do tempo de, 148
tempo de, redução no, 137
- Cobre
absorção de, 149
ingestão de, 149
saís de, 137
- Cocaína, uso da, 167
- Coenzima
A, 87
Q, 134, 149
- Colecistocinina pancreozimina, 19
- Complexo
B, vitaminas do, 3
diidrotestosterona-receptor, 158
enzimático da glicogênio sintetase, 59
hormônio-receptor, 157
testosterona-receptor, 158
- Composição corporal, alteração da, 160
- Composto creatina-fosfato, 9
- Concentração
de antioxidantes, 138
de ascorbato, 137
de carboidratos, 109
de estrogênios, 159
de glicose, 113
plasmática, 111
- de glutamato-oxaloacetato transaminase, 147
- de potássio, 117
- de tocoferol, 146
- de triacilgliceróis, 169
- intracelulares de cálcio, 145
- plasmática
de ácidos graxos, 121
de amônia, 121
- Conteúdo intestinal, esvaziamento do, 102
- Contração(ões)
da musculatura lisa, 102
muscular, 32, 49, 96
processo de, 8
- Coração, 140, 169
- Corpos cetônicos, 77
- Corredores, 109
taxa de suor de, por hora, 97
- Corrente sanguínea porta hepática, 40
- Córtex da adrenal, 157
- Corticosteróides, 177
- Crack*, uso do, 167
- Crescimento, hormônio do, 156, 170
- Crianças submetidas a dietas, 147
- Cromatografia a gás, 176

D

- Danos
musculares, 172
teciduais, 134
- Débito cardíaco, alterações no, 104
- Decapeptídeo, 102
- Deficiência
de vitamina E, 147
enzimática, 136
- Depressão, 158
- Derivados de nucleotídeos, 141
- Desacoplamento mitocondrial, 134
- Desconforto
gástrico, 65
gastrointestinal 65
- Desidratação, distribuição do fluido corporal
após duas horas de, e três horas de
recuperação, 105
entre os compartimentos de acordo com
várias porcentagens de, 106

- Desordens
menstruais, 174
neurológicas, 133
- D-galactose, 39
- Diabetes, 174
- Diafragma, 144
- Diálise renal, 25
- Dianabol, 162
- Dieta(s)
carboidratos da, 38
crianças submetidas a, 147
pobres em selênio, 141
ricas
em ácidos graxos poliinsaturados, 136, 146
em ferro, 136
uso de antioxidantes na, 146
- Difosfato de adenosina, 9
- Digestão
de sacarose, 44
e absorção
de carboidratos, 39
de lipídios, 74
- Diidrotestosterona-receptor, complexo, 158
- Dipeptídeos, 20
- Distúrbios
fisiológicos, 137
gastrointestinais, 137, 148
provocados pela ingestão excessiva de
vitamina C, 148
- Diuréticos, 177
uso de, 167
- DNA, 141
das células, 133
nuclear, 157
- Doença(s)
coronarianas, 168
crônicas debilitantes, 158
tireoidianas, 174
vasculares, 81
viral, 171
- Dopping, 156
- Drogas
antioxidantes, 144
uso de, por atletas, 156
- Duodeno, 102
- E**
- EAA (v. Esteróides anabolizantes androgênicos)
- Efeitos
anabólicos, 157
androgênicos, 157
- Elastase, 20
- Eletrolitos, 107
- Energia
carboidratos e produção de, 46
produção de, 107
- Enfisema, 133
- Engrossamento da voz, 168
- Envelhecimento
precoce, 133
retardo do, 158
- Enzima(s), 135
antioxidantes, 138, 142
efeito
agudo, 142
crônico, 143
CAT, 142, 149
conversora de angiotensina I, 102
Cu-Zn-SOD, 139
da β -oxidação, 83
diidroascorbato redutase, 137
Fe-SOD, 139
fosfofrutoquinase, 9
glicose-6-fosfatase, 42
glutaciona redutase, 141
GPX, 142, 149
lactato desidrogenase, 23
mitocondrial, 147
Mn-SOD, 139
pancreáticas, 19
piruvato carboxilase, 10, 23
proteolítica renina, secreção renal de, 102
SOD, 142, 149
subunidades, 140
superóxido dismutase, 138
- Epiandrosterona, 176
- Epiderme de elefante, 174
- Epífises ósseas, fechamento prematuro das, 174
- Epitélio pulmonar, 102
- Eritrócitos, 140
produção de, 166
- Eritropoese, efeito estimulador da, 158
- Eritropoetina sintética, 158
- Esforço, resistência ao, 136
- Espaço
extracelular, 106
intersticial, 104
intracelular, 104

- Espectrometria de massa, 176
- Estado
de hipodratção, 99
euidratado, 101
quantidade do plasma no repouso e no
exercício nos estados, e hipoidratado, 101
hipoidratado, 101
- Esteira, 122
- Esteróides
17- α -alquilados, 168
anabolizantes androgênicos, 157, 161
efeito(s)
investigações sobre os, 166
sobre o músculos, 164
eficácia, 163
estudos em animais a utilização de, 163
forma de administração, 162
injetáveis, 163
métodos de detecção de, 170
uso indiscriminado de, 168
utilizados oralmente, 163
- Estimulantes, 177
- Estímulo(s)
da sede, 102, 124
hormonal, 101
neural, 101
osmótico, 101
do sistema porta-hepático, 102
- Estômago, 102
- Estresse
metabólico, 145
oxidativo, 143
- Estriquinina, uso da, 155
- Estrógenios, 88
concentração de, 159
- Estudo(s)
com animais de laboratório, 141
com ratos desidratados, 103
de Carter-Gisolfi, 116
de Kanter, 150
de Millard-Stafford, 117, 124
de Powers, 143
- Esvaziamento
do conteúdo intestinal, 102
gástrico, 62, 108
efeito da osmolalidade da solução
ingerida na taxa de, 109
inibição do, 84
relação entre a concentração de glicose
das soluções e a taxa de, 113
- Eucariotos, células de, 143
- Euidratados, 99
- Excreção de sódio e água na urina, 102
- Exercício(s)
efeito do repouso *versus*, no total de água
ingerida durante 30 minutos de repouso e
períodos de exercício, 114
físico
modificações no metabolismo lipídico
durante o, 77
sistemas de obtenção de energia
durante o, 48
prolongado, 121
- Exposição
a metais pesados, 137
ao calor, 100

F

- Fadiga, 84, 144
muscular periférica, 144
papel benéfico dos antioxi-dantes sobre a, 145
sintomas da, 118
- Fator limitante primário, 18
- Fenton, reação de, 132
- Ferro, 147
alta retenção de, 148
dietas rica em, 136
ingestão de, 149
uso indiscriminado de 148
- Fibra(s), 3
brancas, 7, 140
de contração lenta, 8
intermediárias, 7
muscular(es), 140
esqueléticas, classificação das, 5
tipo I, 143
tipo IIa, 143
tipo IIb, 143
estrutura das, 6
vermelhas, 7, 140
- Fígado, redução de aminoácidos pelo, 21
- Fisiculturismo, 161
- Fisiculturistas, 160, 170

Fluido
 cerebrospinal, 137
 corporal
 distribuição do
 após duas horas de desidratação e três horas de recuperação, 105
 entre os compartimentos de acordo com várias porcentagens de desidratação, 106
 manutenção do balanço do, 123
 osmolalidade do, 103

Fluxo
 respiratório mitocondrial, perda do controle do, 136
 sanguíneo, 102
 no tecido adiposo, 80
 Força muscular, 157, 161
 Fosfato inorgânico, 9
 Fosfoenolpiruvato carboxiquinase, 22, 27
 Fosfofrutoquinase, 10, 49, 83
 3-fosfoglicer aldeído, 50
 Fosforilação oxidativa, 9
 Fosfoenolpiruvato, síntese do, 22
 Frequência cardíaca, 99
 aumento da, 104
 manutenção da, 120
 Frutose, 37, 43, 109
 livre, absorção de, 40
 metabolismo da, 44
 Fundistas, 160
 Futebol, jogadores de, 160

G

Galactose, 37, 43
 Glândula(s)
 adrenal, 135
 hipófise, 170
 salivares, 137
 Glicemia, 41
 plasmática, 56
 Glicerofosfato, 44
 Glicerol, 46, 76, 121
 Glicina, 21
 Glicogênio, 6
 concentrações intramusculares de, 58
 fosforilase, 41
 hepático, 9, 41, 124

muscular, 9, 120, 124
 degradação do, 10
 síntese de, 41
 taxa de ressíntese de, 59
 Glicogenólise muscular, regulação da, 49
 Glicólise, 6
 Gliconeogênese, 42
 Glicosamina, 31
 Glicose, 43, 108
 concentração de, 113
 relação entre a, das soluções e a taxa de esvaziamento gástrico, 113
 liberação hepática de, 63
 mecanismo(s)
 de absorção da, 40
 de translocação de transportadores de, 29
 no exercício, captação de, 54
 plasmática, 45
 aumento da, 124
 concentração de, 111
 síntese hepática de, 44
 transportadores de, 46
 transporte de, 31, 78
 vias de metabolização da, 47
 Glicose-6-fosfato, 55
 desidrogenase, 46, 141
 Glicosilação dos receptores de insulina, 29
 Globulina, 102
 Glucagon, 41, 66
 Glutamato, 21, 27
 Glutamato-oxaloacetato transaminase,
 concentração de, 147
 Glutamina, 27
 síntese de, 23
 Glutathione
 oxidada, 141
 peroxidase, 133, 138, 140
 função antioxidante da, 142
 redutase, 141
Glycogen loading, 62
 Gonadotrofina coriônica humana, 156, 167
 Gordura, 83
 corporal, 157, 172

H

Halterofilistas, 160

Hemáceas, 42, 158, 166
 Hematócrito, 100
 Hemólise, 137
 Heparina, 83
 Hepatócitos, 40
 Hexoquinase, 55
 Hexoses, 41
 Hidratação
 diagrama de, 96
 estado normal de, 95
 Hidrogênio, 15, 46
 peróxido de, 131
 Hidrólise, 20
 de substratos, 104
 Hidroperóxido orgânicos, 140
 Hidroxilados, 141
 Hidroxiprolina, 21
 Hiperamonemia, 121
 Hiperatividade metabólica, 134
 Hiperglicemia, 44
 Hiperidratação, 95
 Hiperinsulinemia, 44, 53, 63
 Hiperlipidemia, 174
 Hiperosmolalidade
 do volume extracelular, 101
 plasmática, 101
 Hipertermia, 134
 Hipertrofia
 do clitóris, 168
 muscular, 172
 Hipófise anterior, 170
 Hipoglicemia, 44, 63, 120, 171
 Hipogonadismo, 158, 161
 Hipoidratação, estado de, 99
 Hiponatremia, 102, 107
 Hipotálamo, 102
 Hipovolemia, 102, 118
 Hipoxia, 29
 Hirsutismo, 168
 Histidina, 14, 21
 Homossexualismo, 158
 Hormônio(s)
 adrenérgicos lipolíticos, 10
 anabolizantes circulantes, 164
 antidiurético, 102
 de crescimento, 156, 170
 hipotalâmicos, 171
 luteinizante, 157

masculino, 156
 peptídicos, 156
 polipeptídico sintetizado, 170
 tireoideanos, 88

I

Icterícia, 168
 Idoso submetidos a uma sessão de atividade física, 147
 Impotência, 174
 Índice glicêmico, 115
 Ingestão proteínico-calórica, 25
 Inibição da hexoquinase, 57
 Insulina, 29, 56
 análise da estrutura da, 16
 glicosilação dos receptores de, 29
 redução da, 21
 secreção de, 115
 Insulinemia, 43, 63
 Integração metabólica
 durante o exercício físico, 5
 estrutura das fibras musculares, 6
 fontes energéticas das células musculares, 8
 regulação do metabolismo da célula muscular, 10
 e aminoácidos, 23
 Intestino delgado, 102
 Intralipid, 83
 Íon cálcio, 146
 Isocitrato desidrogenase, 141
 Isoleucina, 27
 Isômero D-carnitina, 87
 Isquemia-reperfusão, fenômeno de, no músculo cardíaco, 149

J

Jogadores de futebol, 160
 Jogos olímpicos, 175
 Junções neuromusculares, 8

K

Kanter, estudo de, 150
 Krebs, ciclo de, 9, 134

L

- Lactato, 58, 107, 119
- L-carnitina, 85
 - captação da, pelo músculo esquelético, 87
- Lesão(ões)
 - celular, 147
 - em tendões, 170
 - musculares, 144
- Leucina, 27
- Leydig, células de, 157
- Libido, 169
- Língua, alargamento da, 174
- Lipase
 - hormônio-sensível, 78
 - lipoprotéica, 77
- Lipídios, 71-93
 - captação, transporte intracitoplasmático, transporte mitocondrial e oxidação, 81
 - digestão e absorção, 74
 - lipídios na suplementação nutricional e no exercício físico, 82
 - ácidos graxos de cadeia longa, 82
 - ácidos graxos de cadeia média, 84
 - lipólise do triacilglicerol armazenado em adipócitos periféricos, 78
 - efeito do treinamento, 80
 - lipólise do triacilglicerol intramuscular, 80
 - metabolismo, 76
 - modificações no metabolismo lipídico durante o exercício físico, 77
 - origem do ácido graxo consumido pelo músculo esquelético, 76
 - oxidação de, 121
 - peroxidados, 141
 - suplementação com carnitina e utilização de ácidos graxos de cadeia longa, 85
 - utilização do triacilglicerol associado a lipoproteínas, 81
 - efeito do treinamento, 81
- Lipólise, 79
 - do triacilglicerol armazenado em adipócitos periféricos, 78
 - efeito do treinamento, 80
 - do triacilglicerol intramuscular, 80
- Lipoperoxidação pós-exercício, 136, 147
- Lipoproteínas, 77, 81
 - de alta densidade, 140

- Líquido sinovial, 137
- Lisina, 20, 85
- Lúmen intestinal, 108, 115

M

- Má-absorção intestinal, síndrome da, 147
- Maconha, uso da, 167
- Macromolécula, 157
- Macronutrientes, 1
- Magnésio, 3
- Maltodextrina, 109
- Mandíbula, aumento do tamanho da, 174
- Mãos, aumento do tamanho das, 174
- Massa
 - gorda, 172
 - magra, 172
 - aumento da, 160
 - muscular, 133
 - aumento da, 161
 - perda da, 158
- Mecanismo(s)
 - de absorção da glicose, 40
 - de translocação
 - de transportadores de glicose, 29
 - do GLUT-4, 45
- Mecanorreceptores, 102
- Medicação antiacne, 167
- Medicina Esportiva, Colégio Americano de, 117
- Medula
 - óssea, transplante de, 158
 - renal, 42
- Melancolia, 158
- Membrana(s)
 - celulares, 131
 - principais constituintes das, 74
 - mitocondrial, 131
 - plasmáticas, 133
- Metabolismo
 - célula com inibição reversível do, 108
 - celular normal, com difusão de sódio para o exterior da célula e de potássio para o interior, 108
 - da célula muscular, regulação do, 10
 - da frutose, 44

de aminoácidos na atividade motora, 21
 aminoácidos
 e captação de glicose no músculo esquelético, 29
 e transporte de glicose, 31
 integração metabólica e aminoácidos, 23
 metabolismo, 21
 papel do piruvato carboxilase na célula muscular, 24
 relação
 entre aminoácidos e metabolismo da célula muscular, 26
 proteína e metabolismo da célula muscular, 25
 de lipídios, 76
 durante o exercício físico, modificações no, 77
 energético, 121
 Metais
 de transição, 137
 pesados, exposição a, 137
 Metionina, 85
 Métodos radioimunoensaio, 176
 Michaelis-Menten, cinética de saturação tipo, 55
 Micronutrientes, 1, 149
 Millard-Stafford, estudo de, 117, 124
 Minerais, 156
 Miocárdio, 85
 de atletas, 143
 Miofibrilas, 7
 Mioglobina, 7
 Miosina, 8, 13
 Mitocôndrias, 6
 Molécula de oxigênio, 134
 Monossacarídeos, 39
 Montanhistas, 147
 Morte de células, 145
 Musculatura lisa, contrações da, 102
 Músculo(s)
 brancos, 7
 cardíaco, 58, 139
 diferenças morfológicas no, 168
 fenômeno de isquemia-reperfusão no, 149
 efeito de esteróides anabolizantes androgênicos sobre o, 164
 esquelético, 139
 captação da L-carnitina pelo, 87
 origem do ácido graxo consumido pelo, 76

extensor digitorius longus, 160
 perfusão do, 56
 sóleo, 160

N

Nadadores, 160
 NADH, 138
 NADPH, 138
 Nandrolona, 163
 Nanismo, 171
 Narcóticos, 177
 Nariz, alargamento do, 174
 Náuseas, 113
 Necrose de célula-alvo, 146
 Nervo vago, 102
 Neuromediadores, 133
 Neurônios β -adrenérgicos, 102
 Neurotransmissores, 133
 colinérgicos, 102
 Nitrogênio
 corporal, 19
 retenção de, 161
 19-nortestosterona, 163
 Nucleotídeos, derivados de, 141
 Nutrientes, 135

O

Octopeptídeo, 102
 Orelhas, alargamento das, 174
 Osmolalidade
 do fluido corporal, 103
 plasmática, 100
 Osmorreceptores, 101
 extracerebrais, 102
 periféricos, 102
 Oxaloacetato, 10, 24
 Oxidação
 das proteínas, 141
 de carboidrato, 120
 de lipídios, 121
 processo de, de substratos energéticos, 131
 Oxigênio
 molécula de, 134

- produção de espécies reativas de, durante
a atividade motora e mecanismos de
defesa, 131-153
 β -caroteno, 138
e enzimas antioxidantes, 142
efeito agudo, 142
efeito crônico, 143
endógenas, 138
catalase, 140
glutathiona peroxidase, 140
superóxido dismutase, 139
exógenas, 135
na atividade física
intensa, 134
moderada, 133
radicais livres, fadiga e lesões musculares, 144
uso de antioxidantes na dieta, 146
vitamina
C, 136
E, 135
- ## P
- Peliose hepática, 168
Pentose-fosfato, via das, 141
Pepsina, 19
Perda(s)
da massa muscular, 158
de água corporal, distribuição da, entre os
espaços e diferentes órgãos, 107
de solutos plasmáticos, 98
hídrica, 103
a partir dos espaços extra e intracelulares, 96
Performance, 156
Perfusão
do músculo, 56
renal, 102
sanguínea, 118
Peroxidação lipídica, índice de, 146
Peróxido de hidrogênio, 131
Peroxisomas, 140
Pés, aumento do tamanho dos, 174
Peso
corporal, 99
fração de, 104
redução de, devido a sudorese, com
redução do fluido compartimentos e o
volume de fluido repostado, 104
pré-pós-esforço, variação de, 100
Piruvato, 9, 22, 107
desidrogenase, 10
transporte de, 48
Placebo, 120
Plasma
osmolalidade do, 100
pressão osmótica do, 100
quantidade do, no repouso e no exercício nos
estados eudratado e hipodratado, 101
Poliisoprenóides, 71
Polissacarídeos, 3
digeríveis, 37
Potássio, 101
concentração de, 117
Powers, estudos de, 143
Pressão
arterial
estável, 104
redução da, 104
hidrostática, 103
osmótica, 103
aumento da, 169
do plasma, 100
Problemas cardíacos, 168
Prolina, 21
Próstata, 164
Proteína(s), 13-35
classificação, 15
digestão, 19
estrutural, 15
valor biológico, 18
definição, 15
do tipo não-contrátil, 174
metabolismo de aminoácidos na atividade
motora, 21
aminoácidos
e captação de glicose no músculo
esquelético, 29
e transporte de glicose, 31
integração metabólica e aminoácidos, 23
metabolismo, 21
papel do piruvato carboxilase na célula
muscular, 24

relação
entre aminoácidos e metabolismo da
célula muscular, 26
proteína e metabolismo da célula
muscular, 25

miofibrilas, 8

Protocolo de Balke, 123

Protoporfirina, 140

Psicoses involuntárias, 158

Q

Queixo, aumento do tamanho do, 174

Quimiotripsina, 20

R

Radical(is)

ânion superóxido, 139

hidroxila, 131

livres

fadiga e lesões musculares, 144

produção de, durante o exercício e
resposta antioxidativa, 132

semi-hidroascórbico, 137

Ratos desidratados, estudo com, 103

Razão de troca respiratória, 111, 123

Reação de Fenton, 132

Receptores de testosterona, 160

Região hipotalâmica, 101

Reidratação, 107

Relação(ões)

carboidrato/sódio, 115

sexuais, 165

Reposição

hídrica, 95-130

aclimação e mecanismos de

termorregulação, 96

alteração do desempenho, 118

efeitos da, 119

mecanismo de sede, 100

reidratação, 107

absorção intestinal, 115

esvaziamento gástrico, 108

palatabilidade e volume, 115

hormonal, 158

Repouso *versus* exercícios, efeito do, no total
de água ingerida durante 30 minutos de
repouso e períodos de exercício, 114

Resíduos gástricos, aspiração dos, 112

Resistência

ao esforço, 136

muscular localizada, 161

Retenção

de nitrogênio, 161

renal de sódio, 102

Retículo endoplasmático, 45

Retorno venoso, 118

RNA, 141

S

Sacarose, 110, 116

digestão de, 44

Saciedade, 62

Sal(is)

de cobre, 137

ingestão de, 103

Secreção

da testosterona, 157

de insulina, 115

de vasopressina, 101

renal de enzima proteolítica renina, 102

Sede

estímulo da, 102, 124

mecanismo de, 100

Selênio, 141

dieta pobres em, 141

ingestão de, 149

Serina, 21

Síndrome da má-absorção intestinal, 147

Síntese

de glicogênio muscular, 41

de glutamina, 23

do fosoenoalpiruvato, 22

hepática de glicose, 44

Sistema(s)

antioxidantes enzimáticos, 143

circulatório, 169

creatina-fosfato, 46

êntero-hepático, 102

nervoso central, 42

porta-hepático, estímulo osmótico do, 102

Sódio, 101
 absorção, 115
 intestinal de, 102
 cloreto de, 115
 concentração, 102
 plasmática de, 103
 excreção de, e água na urina, 102
 perda de, 97
 retenção renal de, 102
 Solução(ões)
 hipotônica, 100
 isotônicas, 108
 MF7-1, 109
 MG5, 109
 salina, 103
 Solutos plasmáticos, perda de, 98
 Somatomedinas, 170
 Somatostatina, 171
 Soro glicofisiológico, 115
 Substâncias
 de natureza
 endógena, 135
 exógena, 135
 tóxicas, 139
 vegetais, 156
 Substratos
 energéticos, processo de oxidação dos, 131
 hidrólise de, 104
 Sudorese, 100
 redução de peso corporal devido a, com
 redução do fluido nos compartimentos e o
 volume de fluido reposto, 104
 taxa de, relacionada com a temperatura
 corporal ao final do exercício no estado
 euidratado, hipoidratado e do peso
 corporal, 118
 Suor
 água perdida no, 104
 evaporação do, 96
 taxa de, de corredores por hora, 97
 Superóxido dismutase, 133, 139
 Suplementação nutricional, 149
 com carnitina e utilização de ácidos graxos
 de cadeia longa, 85
 e no exercício físico, lipídios na, 82
 ácidos graxos de cadeia
 longa, 82
 média, 84

T

Tabagismo, 137
 Taxa
 de esvaziamento gástrico
 efeito da osmolalidade da solução
 ingerida na, 109
 relação entre a concentração de glicose
 das soluções e a, 113
 de ressíntese de glicogênio, 59
 de sudorese relacionada com a temperatura
 corporal ao final do exercício no estado
 euidratado, hipoidratado e do peso
 corporal, 118
 de suor, de corredores por hora, 97
 Tecido(s)
 adiposo, fluxo sanguíneo no, 80
 animais, 140
 extraglandulares, 168
 hepático, mudanças bioquímicas no, 168
 muscular, 106
 ósseo, 106
 Técnica de biópsia, 37
 Temperatura corporal, 97
 aumento da, 118
 taxa de sudorese relacionada com a, ao final
 do exercício no estado euidratado,
 hipoidratado e do peso corporal, 118
 Tempo de coagulação
 alteração do, 148
 redução no, 137
 Tendões, lesões em, 170
 Termorregulação, aclimação e mecanismos
 de, 96
 Testes
 anti-dopping, 156, 162
 em câmara climática, 112
 Testosterona
 análises químicas da, 157
 doses elevadas de, 165
 e derivados, efeitos virilizantes e
 anabolizantes da, 161
 e seus derivados, 156
 enantato de, 165
 estrutura química da, 162
 mecanismo de ação da, 157
 níveis andógenos de, 161
 receptores de, 160

secreção da, 157

síntese da, 158

Testosterona-receptor, complexo, 158

Tocoferil, 135

reconversão do, em tocoferol, 135

Tocoferol

concentração de, 146

tipos de, 135

Tocotrienóis, 136

Translocação dos transportadores de glicose, 32

Transplante de medula óssea, 158

Transporte

de D-glicose, 39

de glicose, 78

de piruvato, 48

Trato(s)

gastrointestinal, 102

orofaríngeal, 102

reprodutor masculino, 157

Treinamento físico, 140, 146

Triacilglicerol(is)

concentração de, 169

lipólise do, armazenado em adipócitos

periféricos, 80

utilização do, associado a lipoproteínas, 81

Tripeptídeos, 20

Tripsina, 20

Tripsinogênio, 19

Troca respiratória, razão de, 111, 123

Trombocitose, 137

Trombose, 148

U

Ubiquinona, 149

Uréia, 27

Urina, excreção de sódio e água na, 102

V

Valina, 27

Vasaloppet, 71

Vasoconstrição, 102

Vasodilatação venosa periférica, 118

Vasopressina, 88

secreção de, 101

Vegetais, 3

Velocistas, 160

Via das pentose-fosfato, 141

Vitamina(s)

C, 135, 147

ciclo da, 136

estudo do papel da, na *performance*, 148

ingestão excessiva de, 148

do complexo B, 3

E, 135, 147

deficiência de, 147

esquema de atuação da, como

antioxidante, 136

megadoses de, 147

VLDL hepática, 77

Volume extracelular, hiperosmolalidade do, 101

Voz, engrossamento da, 168

X

Xantina

desidrogenase, 134

oxidase, 134

Y

ψ -butirotetaina, 85

Z

Zimogênio, 20

Zinco, ingestão de, 149