

METABOLISMO CELULAR E EXERCÍCIO FÍSICO

.....
Aspectos Bioquímicos e Nutricionais

≡ 3ª edição ≡

Benedito Pereira
Tácito Pessoa de Souza Junior

norte
editora

*Metabolismo celular
e
exercício físico*

INSTITUTO PHORTE EDUCAÇÃO
PHORTE EDITORA

Diretor-Presidente
Fabio Mazzonetto

Diretor a Financeira
Vânia M. V. Mazzonetto

Editor-Executivo
Fabio Mazzonetto

Diretora Administrativa
Elizabeth Toscanelli

CONSELHO EDITORIAL

Educação Física
Francisco Navarro
José Irineu Gorla
Paulo Roberto de Oliveira
Reury Frank Bacurau
Roberto Simão
Sandra Matsudo

Educação
Marcos Neira
Neli Garcia

Fisioterapia
Paulo Valle

Nutrição
Vanessa Coutinho

Benedito Pereira e Tácito Pessoa de Souza Junior

*Metabolismo celular
e
exercício físico*

Aspectos bioquímicos e nutricionais

3ª edição

 **Livraria**
editora
São Paulo, 2014

Metabolismo celular e exercício físico: aspectos bioquímicos e nutricionais
Copyright© 2004, 2007, 2014 by Phorte Editora

Rua Treze de Maio, 596
CEP: 01327-000
Bela Vista – São Paulo – SP
Tel./fax: (11) 3141-1033
Site: www.phorte.com.br
E-mail: phorte@phorte.com.br

Nenhuma parte deste livro pode ser reproduzida ou transmitida de qualquer forma, sem autorização prévia por escrito da Phorte Editora Ltda.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

P489m

Pereira, Benedito, 1961-

Metabolismo celular e exercício físico [recurso eletrônico] : aspectos bioquímicos e nutricionais / Benedito Pereira, Tácito Pessoa de Souza Júnior. - 1. ed. - São Paulo : Phorte, 2014.

recurso digital

Formato: ePub

Requisitos do sistema: Adobe Digital Editions

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7655-491-2 (recurso eletrônico)

1. Exercícios físicos - Aspectos fisiológicos. 2. Bioquímica. 3. Células - Metabolismo. 4. Aptidão física - Aspectos nutricionais. 5. Livros eletrônicos. I. Souza Júnior, Tácito Pessoa de. II. Título.

14-08390

CDD: 612.044

CDU: 612.766.1

ph2118.3

Este livro foi avaliado e aprovado pelo Conselho Editorial da Phorte Editora.
(www.phorte.com.br/conselho_editorial.php)

Esta obra é dedicada à Izabel, Sophia e Maria Rita.

Benedito Pereira

Aos meus eternos amores: Ely, Juliane, Tágide e Thayla.

Tácito Pessoa de Souza Junior

O verdadeiro artista é aquele que dialoga com sua obra; o impostor dialoga com seu público.

Ernst Gombrich

Agradecimentos

Aos meus pais, Paulo Pereira e Maria M. L. Pereira (*in memoriam*), e a meus irmãos e amigos, que sempre contribuíram de alguma forma para que este trabalho fosse concluído.

Ao amigo Tacinho, que assim é carinhosamente denominado pela também amiga mamãe Ely, que sempre tornam os dias mais importantes da minha família ainda mais importantes.

À Izabel, Sophia e Maria Rita.

Benedito Pereira

Aos meus pais, Tácito (*in memoriam*) e Elliade; à minha esposa Juliane e a minhas filhas, Tágide e Thayla, por me darem o suporte para continuar caminhando e superando as adversidades.

Ao “mano” Benê, pela parceria em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira, por ter dedicado seu tempo orientando-me no mestrado e no doutorado.

Aos meus amigos, alunos e atletas.

À arte suave, o Jiu-Jítsu brasileiro, que me deu a eterna juventude...

Tácito Pessoa de Souza Junior

APRESENTAÇÃO À TERCEIRA EDIÇÃO

Chegamos à terceira edição desta obra!

Agradecemos aos leitores a aceitação do tema proposto. A bioquímica do exercício é fundamental para o entendimento do treinamento físico esportivo. A carência dessa disciplina nos cursos de graduação em Educação Física, Esporte e Nutrição, bem como nos de pós-graduação em Fisiologia do Exercício, Nutrição Esportiva e Treinamento Esportivo, torna este livro uma fonte de consulta permanente.

Esperamos que continuem a busca incessante pelo conhecimento e, em particular, nos honrando com a preferência.

Benedito Pereira e Tácito Pessoa de Souza Junior

APRESENTAÇÃO À SEGUNDA EDIÇÃO

É com grata surpresa que recebemos resposta positiva por parte do público consumidor da Educação Física, Esporte e áreas afins, quanto ao livro *Metabolismo Celular e Exercício Físico*, pois esgotou-se em tempo recorde. Nossa surpresa diz respeito ao assunto do livro, que é bastante especializado, e são poucos os cursos de graduação que desenvolvem a disciplina “Metabolismo Celular e Exercício Físico” com o devido aprofundamento. Talvez seja essa a razão de o mesmo ter esgotado em tão pouco tempo. O assunto desenvolvido no referido livro e a resposta imediata dos leitores apontam para a importância de uma sólida formação quanto a esse tema. No pouco tempo em que o livro foi lançado, muito pouco poderia ser acrescentado ao conteúdo presente na primeira edição. Desta forma, optamos por manter a estrutura e o conteúdo original, esperando que seu sucesso possibilite aos estudantes dos cursos de graduação em Educação Física, Esporte e Nutrição, assim como aos de pós-graduação em Fisiologia do Exercício, Nutrição Esportiva e Treinamento Desportivo, exercerem sua atuação acadêmica ou profissional de maneira mais sólida e com critérios cada vez mais científicos.

Esperamos que vocês, leitores, continuem aprimorando seus conhecimentos e nos honrando com a escolha desta obra para a contínua e difícil tarefa de se manterem atualizados.

Benedito Pereira e Tácito Pessoa de Souza Junior

APRESENTAÇÃO À PRIMEIRA EDIÇÃO

O treinamento físico tornou-se há pouco tempo cientificamente baseado, principalmente nas disciplinas biológicas. Por exemplo, a Bioquímica Aplicada à Atividade Física já há algum tempo encontra-se presente em vários currículos de cursos de graduação em Educação Física e Esporte. Contudo, existem poucos textos que tratam especificamente de metabolismo e atividade física de forma integrada. Esta obra objetiva sanar essa deficiência.

Para que o exercício físico seja realizado, energia metabólica é um fator decisivo, já que, sem esta, não há a menor possibilidade da ocorrência de contração muscular. É classicamente conhecido que existem processos aeróbios e anaeróbios envolvidos na produção muscular dessa energia. Entretanto, aeróbio e anaeróbio não se referem, no segundo caso, a uma situação de anaerobiose total experienciada pelo organismo, mas sim a processos de produção de energia (trifosfato de adenosina - ATP) em que não se faz necessária a participação do oxigênio molecular (O_2). Além disso, não existe a possibilidade de indução de anaerobiose no organismo pelo exercício físico intenso. Essas e outras questões serão objeto de estudo nesta obra.

É fundamental que o aluno de graduação e pós-graduação (*lato sensu* e *stricto sensu*) consulte sempre os apêndices no final do livro, porque muitas informações básicas, como vias metabólicas detalhadas e reações enzimáticas, encontram-se neles descritas. Os autores recomendam a consulta de livros de Bioquímica básica (atualizados) disponíveis e frequentemente utilizados em cursos de graduação.

Benedito Pereira e Tácito Pessoa de Souza Junior

PREFÁCIO

A atenção com a saúde sempre foi, compreensivelmente, um fenômeno mundial. Nas últimas décadas, entretanto, a preocupação com o bem-estar físico passou a abranger os indivíduos jovens e saudáveis, à medida que o enfoque dos cuidados com a saúde foi sendo transferido da abordagem curativa para a preventiva e instalaram-se novos padrões estéticos para a forma corporal ideal. Como decorrência, aumentou a importância atribuída à prática de atividade física regular e aos hábitos nutricionais. Essas mudanças de comportamento trouxeram novas atribuições e responsabilidades para o profissional de Educação Física, colocando-o em posição central para o aconselhamento não só de atletas, que sempre estiveram sob sua orientação, mas também do cidadão comum. No caso dos praticantes de esportes, a conquista de melhores desempenhos tem sido fundamentada, cada vez mais, em treinamentos individualizados, revertendo o procedimento histórico de aplicar a todos um protocolo padronizado de preparo físico.

Em qualquer das condições mencionadas, o estágio atual do conhecimento permite que as intervenções e os treinamentos deixem de ser indicados de forma empírica, e passem a ser feitos com base nas informações derivadas das intensas pesquisas científicas que vêm se processando nessa área.

O domínio dessas informações, entretanto, não é trivial. Aos conhecimentos próprios da Educação Física, somam-se aqueles derivados da Bioquímica e, também, os oferecidos pela Fisiologia, Anatomia e Histologia, entre outras áreas. Por isso, somente uma visão abrangente e multidisciplinar permitirá a compreensão dos princípios que fundamentam a correta utilização dos programas orientados de exercícios físicos.

O texto dos professores Benedito Pereira e Tácito Pessoa de Souza Jr. traz uma valiosa e inédita contribuição para todos os que pretendem adquirir ou aprofundar sua compreensão relativa aos mecanismos bioquímicos, sobre os quais se baseiam o treinamento e a nutrição relacionados com a atividade física. Na verdade, o livro oferece muito mais que seu título anuncia. O assunto abordado é explorado de todos os ângulos, oferecendo ao leitor as explicações fisiológicas e metabólicas necessárias para o claro entendimento dos processos que aborda. Essas explicações são sempre fundamentadas em numerosos dados quantitativos provenientes de pesquisas originais. Aos que pretendam ir ainda mais adiante, está disponível um conjunto de indicações bibliográficas atualizadas.

Pela sua leitura fácil, pelo rigor com que os temas são tratados e pela abrangência das informações que contém, o presente texto certamente vai ocupar um lugar de destaque na literatura da sua área.

Prof. Dr. Bayardo B. Torres
Colaborador Sênior do Departamento de Bioquímica - USP

Copyright Page

Agradecimentos

Apresentação à terceira edição

Apresentação à segunda edição

Apresentação à primeira edição

Prefácio

CAPÍTULO 1

Conceitos e definições

FORÇA, TRABALHO E POTÊNCIA
POÊNCIA AERÓBIA E ANAERÓBIA
VISÃO GERAL DO METABOLISMO CELULAR

CAPÍTULO 2

Músculo esquelético e exercício físico

CLASSIFICAÇÃO DAS FIBRAS MUSCULARES
ATPASES E ATIVIDADE MUSCULAR

CAPÍTULO 3

Metabolismo anaeróbico aláctico

ATP, PCR E EXERCÍCIO FÍSICO
ISOENZIMAS DA CREATINA QUINASE
EFEITO DA ISQUEMIA TECIDUAL
NH₃ E EXERCÍCIO FÍSICO
FADIGA E EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO
CREATINA E DESEMPENHO FÍSICO
METABOLISMO ANAERÓBIO ALÁCTICO E ASPECTOS RACIAIS

CAPÍTULO 4

Metabolismo anaeróbico láctico

CARBOIDRATOS E EXERCÍCIO FÍSICO
SUPRIMENTO DE ATP PELA VIA GLICOLÍTICA
PROPRIEDADES DO GLICOGÊNIO E ENZIMAS ENVOLVIDAS
GLICOGÊNIO E EXERCÍCIO FÍSICO
ENZIMAS DA GLICÓLISE

OXIDAÇÃO DO PIRUVATO
CATABOLISMO DE CHO NO REPOUSO E NO EXERCÍCIO
METABOLISMO DO GLICOGÊNIO MUSCULAR E FADIGA

CAPÍTULO 5

Lactato e exercício físico

HIPÓXIA MUSCULAR
HIPÓTESE MULTIFATORIAL
CRÍTICA À HIPÓTESE MULTIFATORIAL
LANÇADEIRA DE LACTATO
TRANSPORTE DE LACTATO
METABOLISMO MUSCULAR DE LACTATO
EFEITOS DA ALTITUDE

CAPÍTULO 6

Glicose e exercício físico

TRANSPORTE DE GLICOSE
EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO
REGULAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE GLICOSE TECIDUAL
BIOSSÍNTESE DE GLICOGÊNIO APÓS O EXERCÍCIO
EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CHO

CAPÍTULO 7

Lipídios e exercício físico

NOMENCLATURA
SUPRIMENTO MUSCULAR DE ÁCIDOS GRAXOS
MECANISMO REGULADOR DA LIPÓLISE
TRANSPORTE SANGUÍNEO E MUSCULAR DE ÁCIDOS GRAXOS
OXIDAÇÃO MUSCULAR DE ÁCIDOS GRAXOS
TREINAMENTO FÍSICO
INGESTÃO LIPÍDICA
LIPÍDIOS CONSUMIDOS DURANTE O EXERCÍCIO
TRIACILGLICERÓIS MUSCULARES E EXERCÍCIO FÍSICO
REGULAÇÃO METABÓLICA E HORMONAL
EFEITO DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO

CAPÍTULO 8

Proteínas, aminoácidos e exercício físico

ESTRUTURA DAS PROTEÍNAS
BALANÇO NITROGENADO

CINÉTICA DE PROTEÍNAS
AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO MUSCULAR
EFEITOS DO GASTO ENERGÉTICO
EFEITOS DO CONSUMO ENERGÉTICO
CONTEÚDO DE CARBOIDRATOS
EXERCÍCIO (INTENSIDADE, DURAÇÃO E TIPO)
VALOR BIOLÓGICO
INGESTÃO DE PROTEÍNAS E AMINOÁCIDOS APÓS O EXERCÍCIO

CAPÍTULO 9

Ciclo de Krebs e exercício físico

CONCENTRAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DO CK NO MÚSCULO ESQUELÉTICO
REAÇÕES ANAPLERÓTICAS NO MÚSCULO ESQUELÉTICO
SIGNIFICADO DAS REAÇÕES ANAPLERÓTICAS DURANTE O EXERCÍCIO

CAPÍTULO 10

Estresse oxidativo e exercício físico

PRODUÇÃO MITOCONDRIAL DE EROS
PRODUÇÃO CITOPLASMÁTICA DE EROS
METABOLISMO DE FERRO E COBRE
EXERCÍCIO FÍSICO E PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

CAPÍTULO 11

Metabolismo e exercício físico intermitente

METABOLISMO ENERGÉTICO E EXERCÍCIO INTERMITENTE
SUBSTRATO UTILIZADO NO EXERCÍCIO INTERMITENTE
DIETA EM ESPORTES COLETIVOS
DENDIMENTO FÍSICO NO EXERCÍCIO INTERMITENTE
TREINAMENTO INTERVALADO

CAPÍTULO 12

Efeitos do treinamento da potência anaeróbia

ASPECTOS MORFOLÓGICOS
ASPECTOS FUNCIONAIS

Apêndices

APÊNDICE I
APÊNDICE II
APÊNDICE III
APÊNDICE IV

APÊNDICE V
APÊNDICE VI
APÊNDICE VII
APÊNDICE VIII
APÊNDICE IX
APÊNDICE X

Referências

Conceitos e definições

Exercício físico é definido como qualquer atividade física que envolva produção de força por intermédio da ativação dos músculos esqueléticos com ou sem realização de movimento. Nessa definição, estão incluídas atividades do dia a dia, condicionamento físico, recreação, assim como a participação em eventos esportivos. Em contrapartida, Esporte é considerado atividade física organizada em habilidades específicas cuja prática é governada por regras que orientam a competição. Além disso, vencer é o único produto relevante nessa prática, seja amadora, seja profissional. Para isso, o atleta se submete a treinamento físico sistemático e rigoroso. Portanto, apesar de outras formas de atividades físicas serem orientadas para a obtenção de nível ótimo no condicionamento físico, no Esporte, o máximo é sempre o alvo principal a ser atingido.

Independentemente dessas particularidades acerca das diferentes formas de atividades físicas em que se nota a presença de exercício físico, o aspecto mais importante é que em todas ocorre movimento. Para o movimento ocorrer, são indispensáveis informações neurais (impulsos nervosos) (Figura 1.1) e energia na forma de ATP (trifosfato de adenosina) (Figura 1.2). No primeiro caso, para desenvolver força, a fibra muscular é ativada por impulsos eletroquímicos que chegam aos músculos esqueléticos via neurônios eferentes que possuem seus corpos celulares localizados na medula espinhal. Quando o limiar de excitação das fibras musculares na unidade motora é atingido, eventos eletroquímicos em cada fibra resultam na produção de força por causa da ação muscular ocorrida.

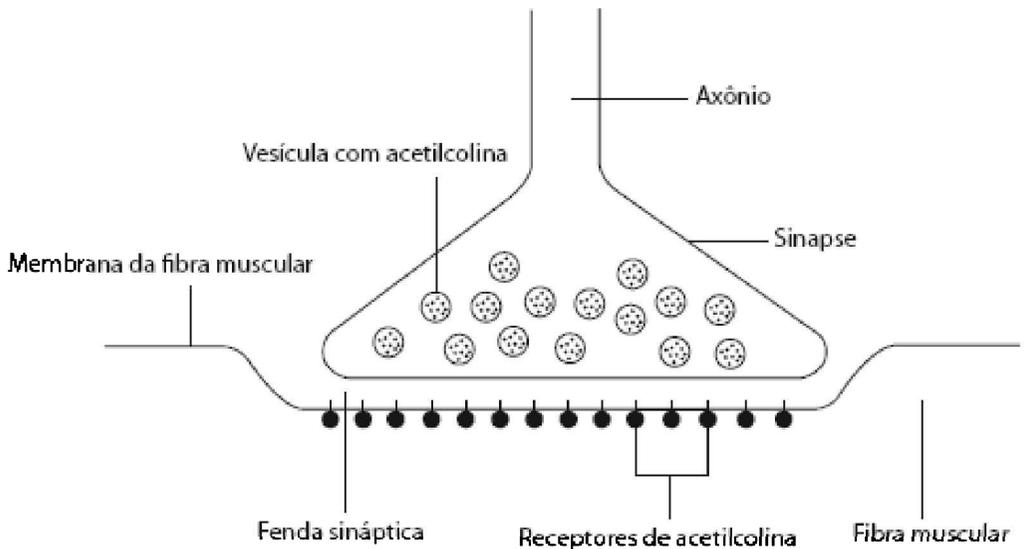


FIGURA 1.1 – A sinapse é o meio pelo qual o potencial de ação se propaga do motoneurônio para a fibra muscular. O espaço entre o terminal nervoso e a fibra muscular é a fenda sináptica.

Fonte: modificado de Billeter e Hoppeler (1992).

Os impulsos nervosos ativam a fibra muscular quando é liberada na junção neuromuscular quantidade suficiente de acetilcolina (neurotransmissor), que desencadeia atividade elétrica capaz de promover liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Este, por sua vez, ativa não somente o processo de contração muscular, mas, também, o catabolismo de substratos para que a energia (ATP) torne-se disponível em quantidade suficiente.

A expressão *ação muscular* foi proposta em oposição a *contração* porque fibras musculares ativadas podem:

- contrair-se ao longo do seu eixo longitudinal;
- manter-se no mesmo comprimento sob efeito da força oponente;
- ser alongadas quando submetidas a esse mesmo efeito.

O termo *ação* é mais vantajoso, porque independe de mudanças no comprimento ou de direções na fibra muscular, enquanto *contração* significa somente encurtamento. Além disso, a interação entre desenvolvimento de força muscular e atuação de forças externas pode resultar em ações musculares que produzem exercício estático ou dinâmico. Assim, utilizaremos frequentemente nesta obra a expressão *ação muscular* em vez do termo

contração. Obviamente, quando a *contração* for o principal aspecto da ação muscular a ser enfatizado, esse termo será mais utilizado.

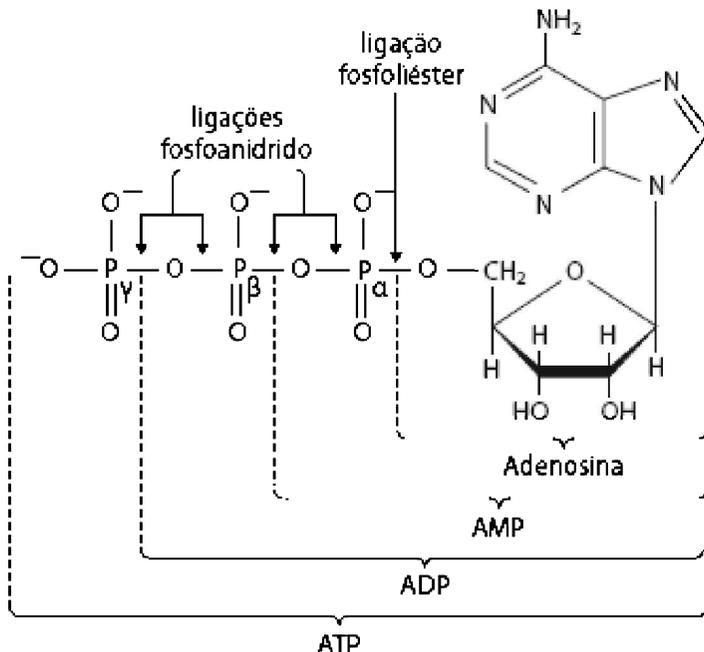


FIGURA 1.2 – Estrutura do ATP e suas relações com ADP, AMP e adenosina. Os grupos fosfatos, iniciando pelo AMP, são designados como α , β e γ .

Fonte: modificado de Voet, Voet e Pratt (2002).

As ligações fosfoanidridas presentes na molécula de ATP são consideradas de alta energia e, quando sofrem hidrólise, a energia liberada é consumida por processos dependentes desta.

Para a devida compreensão do exercício físico, e, em particular, seu efeito na produção de ATP pelas células do organismo, é fundamental o conhecimento do metabolismo celular (catabolismo e anabolismo), sobretudo pelo profissional do Esporte e da Educação Física. De fato, um dos objetivos principais a ser alcançado na prática regular de exercício físico nessas áreas é a elevação (supercompensação) dos estoques de substratos energéticos [principalmente de fosfocreatina (PCr) e carboidratos (CHO)] presentes nos músculos esqueléticos e no fígado. Nesse sentido, pode-se dizer que as atividades físicas são estímulos que promovem estresse em vários sistemas do corpo e em diferentes graus. Como resultado, podem causar modificações específicas de acordo com o

tipo, a intensidade e a duração do exercício físico realizado.

- *Supercompensação*: aumento de estruturas e de processos orgânicos e celulares resultantes da estimulação repetitiva (crônica) do exercício físico.
- *Estresse*: é a tensão que se produz no organismo (sobretudo via ativação do sistema nervoso simpático) por determinado estímulo (exercício físico).

FORÇA, TRABALHO E POTÊNCIA

Os termos *força*, *trabalho* e *potência* são frequentemente empregados para descrever atividades físicas. Dependendo da intensidade da contração muscular, diferentes valores de força são constatados.

Força pode ser descrita como o que causa ou tende a causar mudanças no movimento de um objeto. Mais precisamente, força (F) é definida como o produto da massa (m) vezes a aceleração (a). O sistema internacional (SI) utiliza como unidade para a força o newton (N), que é igual à força que acelera 1 kg de massa na velocidade de 1 m/s^2 .

Trabalho é definido como o produto da força (F) aplicada em um objeto e a distância linear (d) que o objeto percorre como resultado da força aplicada. A unidade de medida do trabalho no SI é o joule (J), que é equivalente à quantidade de trabalho executada quando um objeto é deslocado em uma distância linear de 1 m contra uma força oponente de 1 N. O emprego do termo *trabalho* no Esporte é incorreto porque, neste, o tempo (por exemplo, 100 m rasos) é sempre um fator importante. Nesse caso, deve-se utilizar o conceito *potência*.

Potência é definida como a quantidade de trabalho executada por unidade de tempo (t). A unidade de medida da potência no SI é o watt (W), e a velocidade de trabalho de 1 J/s é igual a 1 W. Ou seja, quando o tempo torna-se fator importante na quantificação da energia liberada, no desempenho do trabalho ou na produção de calor, assim como na velocidade de liberação de energia metabólica, todos se apresentam como potência. Por exemplo, no exercício físico no cicloergômetro, em que 150 W de potência externa são produzidos no custo metabólico de 750 W, a velocidade de produção de calor é de 600 W. Nesse caso, qualquer energia utilizada pelo músculo esquelético para desenvolver força que não resulta em trabalho é perdida na forma de calor. Portanto, há relações diretas entre energia, potência e trabalho. Mesmo com essas ressalvas, a Nutrição Esportiva ainda utiliza calorias para definir energia. Neste livro, sempre que nos referirmos a energia esta será, com raras exceções, expressa em Joule e não em calorias (cal). Ressaltamos que $1 \text{ cal} = 4,186 \text{ J}$ e $1 \text{ kcal} = 4.186 \text{ J}$.

- *Energia*: capacidade para realizar trabalho. Para desenvolver força, a fibra

muscular necessita de energia que tem o joule (J) por unidade. Neste trabalho, nos referimos à energia em termos metabólicos.

- *Exergia ou Energia Livre de Gibbs*: quantidade de energia correspondente ao trabalho realizado.
- *Caloria*: é outra forma de definir-se energia. É a quantidade de energia necessária para aumentar em 1 °C a temperatura de 1 ml de água em condições padrão.
- *Potência*: a produção de 1 W de potência metabólica necessita de 3 ml.min⁻¹ de O₂. Em repouso, humanos consomem em torno de 300 ml.min⁻¹ de O₂, e isso equivale à potência metabólica de 100 W.

Outra forma de definir potência sem modificar o formalismo anterior é por meio de rearranjos na sua equação de base ($P = T : t$), que nos fornece a seguinte alternativa: $P = F \times d:t$; $d:t$ =velocidade (v); $P=F \times v$. Ou seja, potência é mais precisamente definida como o produto da força (F) exercida sobre um objeto contra a ação da gravidade e a velocidade (v) do objeto na direção na qual a força é aplicada.

Dessa forma, pode-se dizer que quanto maior a velocidade com que uma massa (peso) é deslocada por uma força, maior é a potência. Além disso, em termos esportivos, trabalhos realizados com pouca velocidade, como no exercício de longa duração em que a massa corporal deve ser conduzida em ritmo quase constante, a potência é baixa porque a velocidade também é; ao passo que, em corridas curtas em que a massa corporal deve ser deslocada rapidamente, a potência passa a ser maior. No primeiro caso, pode-se definir a potência metabólica envolvida como potência aeróbia, enquanto no segundo, como potência anaeróbia.

Na potência aeróbia ocorrem processos metabólicos produtores de energia de forma lenta, enquanto para sustentar energeticamente a potência anaeróbia, os processos produtores de energia são mais rápidos (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 – Velocidade máxima na ressíntese de ATP a partir do metabolismo anaeróbio e aeróbio e o tempo aproximado de demora em atingir a velocidade máxima após iniciar o exercício.

Substrato	mmol ATP/kg/s	Tempo de retardo
Oxidação lipídica	1,0	> 2 h
Oxidação da glicose sanguínea	1,0	Aproximadamente 90 min
Oxidação de glicogênio	2,8	Alguns minutos
Glicólise	4,5	5-10 s
Catabolismo de PCr	9,0	Instantânea

Fonte: Gleeson (2000).

É importante verificar na Tabela 1.1 que os sistemas que possuem baixa capacidade são os mais utilizados na produção imediata de energia (por exemplo, ATP-PCr); ou seja, possuem maior potência. E, ao contrário, os que possuem maior capacidade são utilizados mais lentamente na ressíntese de ATP; ou seja, possuem menor potência (por exemplo, oxidação lipídica).

Uma explicação quanto a essas particularidades dos processos anteriormente mencionados está na complexidade estrutural-funcional das vias metabólicas envolvidas. De fato, vias metabólicas ativadas rapidamente (sistema ATP-PCr, glicogenólise e glicólise anaeróbia) são menos complexas que as que são ativadas lentamente (glicólise aeróbia, ciclo de Krebs, cadeia respiratória, fosforilação oxidativa e β -oxidação). Além disso, as primeiras não dependem do sistema circulatório que abastece as vias metabólicas mais complexas com substratos energéticos e oxigênio molecular (O_2).

Na Tabela 1.2, encontra-se descrito o total de energia estocada na forma de substrato no organismo de um homem mediano e o tempo de duração de cada um deles se forem utilizados isoladamente durante uma maratona em que o gasto energético é de 80 kJ/min.

Tabela 1.2 – Estoques de energia (capacidade energética) em um homem de 70 kg com conteúdo lipídico corporal de 15% da massa corpórea total.

Glicogênio hepático	0,08	1.280	16
Glicogênio muscular	0,40	6.400	80
Glicose sanguínea	0,01	160	2
Lipídios	10,5	388.500	4.856
Proteína	12,0	204.000	2.550

Fonte: Gleeson (2000).

Essas duas formas de potência, aeróbia e anaeróbia, ainda podem ser subdivididas de acordo com o substrato energético predominantemente usado durante o exercício físico (Tabela 1.3):

- potência anaeróbia de curta duração (20 s);
- potência anaeróbia de média duração (60 s);
- potência anaeróbia de longa duração (120 s);
- potência aeróbia de curta duração (10 min);
- potência aeróbia de média duração (30 min);
- potência aeróbia de longa duração (+ 30 min).

Tabela 1.3 – Estimativa da contribuição anaeróbia e aeróbia na produção de energia durante períodos de exercício máximo. Por volta de 75 s, ocorre equilíbrio entre as duas formas, aeróbia e anaeróbia, de formação de ATP

Duração do exercício exaustivo (s)	% Anaeróbia	% Aeróbia
------------------------------------	-------------	-----------

0-10	94	06
0-15	88	12
0-20	82	18
0-30	73	27
0-45	63	37
0-60	55	45
0-75	49	51
0-90	44	56
0-120	37	63
0-180	27	73
0-240	21	79

Fonte: Gastin (2001).

POÊNCIA AERÓBIA E ANAERÓBIA

Tradicionalmente, no meio esportivo e na pesquisa envolvendo a produção de energia metabólica durante o exercício físico, os pesquisadores têm considerado potência anaeróbia como a medida da contribuição do sistema ATP-PCr na produção de energia em atividades intensas de curta duração, e capacidade anaeróbia como a medida da glicólise anaeróbia nessa mesma situação de exigência física. Em trabalhos realizados com o teste Wingate de 30 s, por exemplo, potência anaeróbia é definida como a potência máxima (W/kg) produzida, enquanto capacidade anaeróbia é definida como o trabalho total (J/kg) executado durante o teste. Contudo, como se pode verificar na Tabela 1.3, os processos anaeróbios e aeróbios de produção de energia para a realização do exercício físico não ocorrem isoladamente.

Ressaltamos que essa temática é oriunda de tentativas realizadas entre as décadas de 1960 e 1970 para quantificar a interação e a contribuição relativa dos sistemas energéticos envolvidos na produção de energia durante o exercício físico. Apesar de ter sido importante o que foi feito nesse período, hoje, essas considerações são colocadas em dúvida, porque se basearam em cálculos imprecisos de produção de energia anaeróbia durante o exercício físico. Com a aceitação dessas teses de forma acrítica por parte de treinadores e pesquisadores, duas concepções enganosas ainda se fazem presentes na área do Esporte e da Educação Física:

- os sistemas energéticos respondem de maneira sequencial à demanda imposta pelo exercício físico;

- o metabolismo aeróbio responde lentamente a essa demanda, exercendo, portanto, pequena importância na determinação do desempenho físico em atividades de curta duração em alta intensidade.

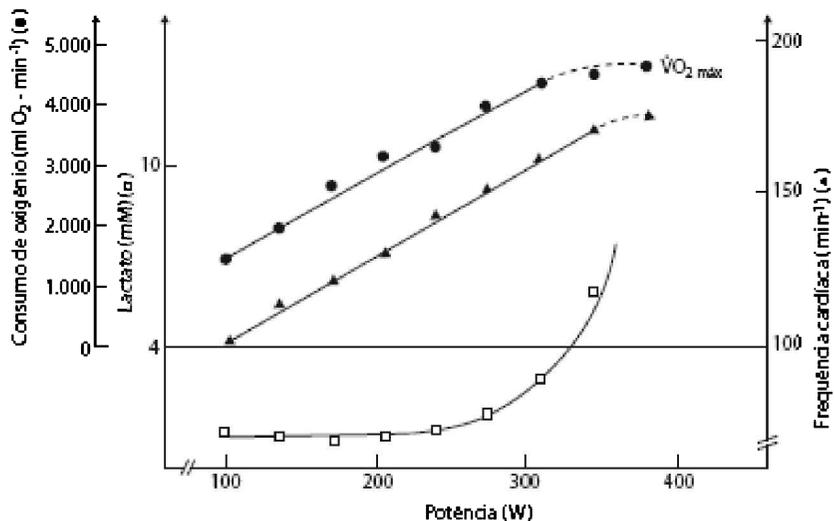
Pesquisas demonstraram que a ideia presente nos itens citados não corresponde à realidade funcional e estrutural do metabolismo celular, porque, além do envolvimento do catabolismo do ATP-PCr na produção energética durante os primeiros 10 s de exercício intenso (Wingate de 30 s), a glicólise anaeróbia contribui significativamente (44%) para o total de energia produzida nesse período do teste. Similarmente, a produção aeróbia de energia foi estimada entre 18% e 28% em relação ao total produzido. Outros dados semelhantes a esses serão apresentados posteriormente. Na verdade, como será adiante descrita, a contribuição energética da PCr para a execução do exercício intenso de curta duração inicia-se por volta de 1,3 s, e o lactato muscular começa a elevar-se significativamente antes dos 3 s nessa mesma condição. Em razão dos conceitos descritos acima, utilizaremos nesta obra as expressões potência anaeróbia (sistema ATP-PCr e glicólise anaeróbia) e potência aeróbia (glicólise aeróbia e fosforilação oxidativa) em referência aos sistemas produtores de energia envolvidos em exercícios físicos em que a participação de uma destas é predominante.

Pode-se dizer, portanto, que as fontes energéticas podem variar quanto à participação no fornecimento de energia ao longo do tempo de execução do exercício físico intenso prolongado. Contudo, isso não significa que, no Esporte, exista algum tipo de exercício em que uma delas possa excluir as demais. Na verdade, como será exposto, isso nunca foi demonstrado na prática esportiva.

A seguir, serão apresentados alguns dados obtidos para um atleta de alto nível, com 80 kg de peso corporal, submetido ao exercício físico intenso prolongado até a interrupção do esforço realizado. Nesse teste, pode-se verificar que é praticamente impossível para o indivíduo atingir valores metabólicos que possam retratar a participação exclusiva de vias metabólicas sem a participação de outras.

Para esse atleta em particular, foi determinado como potência aeróbia máxima o valor de $4,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ (consumo de O_2 por min) e a frequência cardíaca máxima próxima a $180\text{-}190 \text{ bat} \times \text{min}^{-1}$. Esses valores correspondem a aproximadamente 350 W de potência externa produzida em cicloergômetro (Gráfico 1.1a). O autor relata que o $\text{VO}_{2\text{máx}}$ de $4,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ corresponde a 1.500 W de potência metabólica e, entre 3.000 a 6.000 W, o atleta somente pôde realizar o exercício por cerca de 1 a 20 s. Deve-se ressaltar que outros autores verificaram que, durante a fase de aceleração na corrida de 100 m rasos realizada por atletas de alto nível, a potência metabólica pode ser de 1.000 W, enquanto na fase propulsiva pode chegar a 3.000 W. Em razão disso, pode-se dizer que a glicólise anaeróbia é fator importante na determinação do desempenho físico na corrida de 100 m rasos. Deve-se ressaltar que, para indivíduos do sexo masculino não treinados pesando 65 kg, a atividade é considerada muito intensa no valor da potência aeróbia máxima de $2,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$.

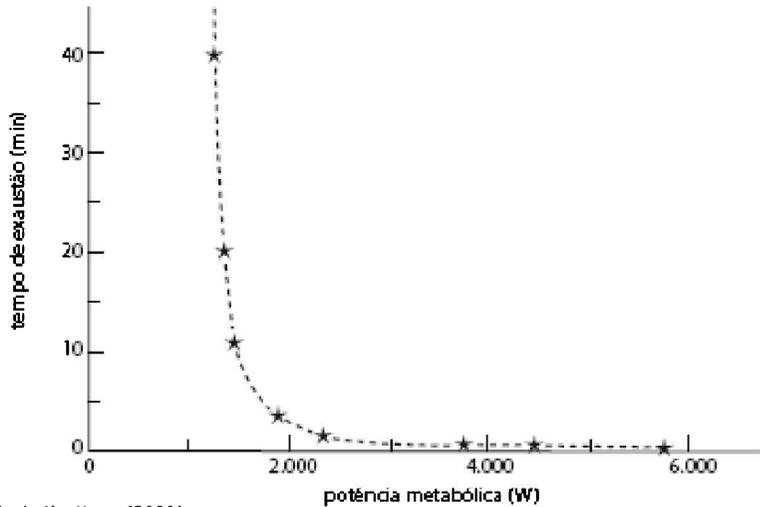
Gráfico 1.1a – Evolução do consumo de oxigênio (•), frequência cardíaca (▲) e concentração plasmática de lactato (□) durante teste no cicloergômetro. A potência externa foi aumentada em 35 W, de dois em dois minutos, até o indivíduo atingir a exaustão



Fonte: modificado de Billetter e Hoppeler (1992).

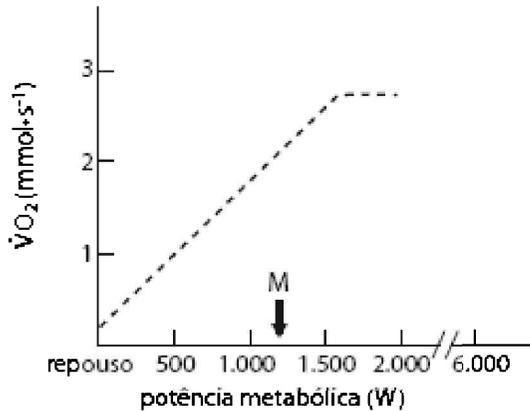
No exemplo do referido atleta, verificou-se que na potência metabólica de 5.000 W de carga imposta pelo exercício físico a energia é derivada quase exclusivamente do ATP e PCr (Gráfico 1.1b). No intervalo de 2.000-4.000 W, a glicólise anaeróbia assume importante função na produção de energia. O papel do metabolismo oxidativo (aeróbio) torna-se importante na ressíntese de ATP quando a potência cai a aproximadamente 2.000 W.

Gráfico 1.1b – Tempo de exaustão (min) em função da potência metabólica em atividade física intensa. Os dados obtidos dependem do nível de condicionamento físico do indivíduo



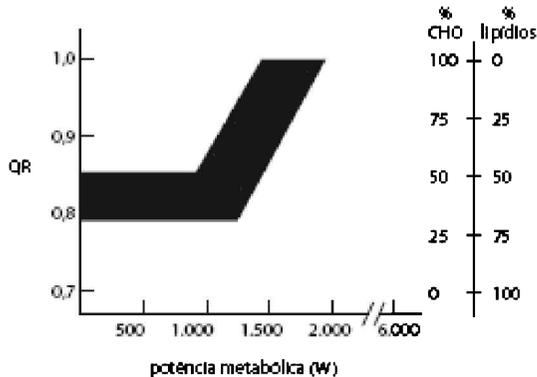
Fonte: modificado de Knuttgen (2000).

Na potência de 1.500-1.800 W, ocorre exigência máxima no consumo de O_2 e, em 1.500 W, o atleta pode sustentar o exercício por 8 min, enquanto em 1.800 W, apenas por 5 min (Gráfico 1.2). Abaixo de 1.500 W, o atleta é capaz de sustentar o exercício por períodos mais longos, utilizando lipídios e CHO na ressíntese de ATP (Gráfico 1.3). A aproximadamente 1.200 W, atinge-se o consumo de O_2 de 75% a 80% do máximo (75% a 80% do $VO_{2\text{máx}}$). Nessa intensidade, o atleta pode sustentar a atividade por um tempo maior, por exemplo, na realização da maratona, em que a potência aeróbia pode contribuir com 75% a 80% do máximo, enquanto a anaeróbia, com aproximadamente 24% do máximo de fornecimento da energia requerida. Gráfico 1.2 – A letra M indica o ponto da potência metabólica equivalente a 75% a 80% do $VO_{2\text{máx}}$



Fonte: modificado de Knuttgen (2000).

Gráfico 1.3 – Quociente respiratório (QR) e a porcentagem de substratos utilizados em relação à potência metabólica produzida por humanos frente ao esforço físico. Pode-se observar que até aproximadamente 1.000 W, o atleta consegue realizar o esforço físico utilizando uma mistura de substratos energéticos envolvendo lipídios e CHO. Acima dessa intensidade, ele passa a utilizar principalmente CHO como fonte energética. Em nível celular, é comum designar a quantidade de CO_2 produzida (VCO_2) dividida pela quantidade de O_2 consumida como QR e, em nível pulmonar, como relação de permuta respiratória (R)



Fonte: modificado de Knuttgen (2000).

A ressíntese de ATP durante o exercício, portanto, pode sinalizar a ocorrência de distúrbios na homeostase metabólica, que é estímulo para que a célula se ajuste a ele, se este se repetir por algum tempo, geralmente pela alteração na síntese e pela degradação proteica corporal e celular (estrutural e funcional). De fato, a atividade física promove várias modificações em diversos tecidos, órgãos e células, sendo estas positivas ou negativas. No primeiro caso, o estresse da atividade física pode promover modificações no

organismo que resultam em menor risco de ocorrências de doenças cardíacas, diabetes e obesidade. Em contrapartida, há a possibilidade de ocorrer lesões teciduais, inflamações, infecções e estresse oxidativo se a atividade física gerar estímulo estressante acima da capacidade de ajuste orgânico e celular.

Neste livro não será utilizado o termo *adaptação*, porque, na Biologia, ele significa mudanças lentas, que, geralmente, resultam de mutações gênicas sendo estudado em nível de populações. O termo ajuste significa mudanças ocorridas no fenótipo do indivíduo e são totalmente reversíveis, como a forma física atingida mediante a prática regular de exercício físico (treinamento).

Outra maneira de se verificar a ocorrência de efeitos positivos e negativos em decorrência da prática de exercício físico é analisando o princípio da especialização esportiva. Nesse caso, quando o atleta treina especificamente determinada capacidade física, em paralelo, outras que não são devidamente estimuladas atrofiam-se. De fato, é bem conhecido que atletas especialistas em modalidades esportivas de velocidade e força, exemplos de capacidades físicas, possuem baixa potência aeróbia. Nosso objetivo neste trabalho é descrever os principais processos metabólicos, sobretudo catabólicos, responsáveis pela produção de energia metabólica durante o exercício físico e os efeitos do treinamento, assim como alguns aspectos nutricionais envolvidos. Além dos conceitos apresentados, outros serão descritos ao longo do texto ou podem ser encontrados nas referências bibliográficas citadas no final do livro.

VISÃO GERAL DO METABOLISMO CELULAR

O metabolismo celular é dividido nas etapas catabólica (degradativa) e anabólica (construtiva) (Figura 1.3). A etapa catabólica (Bloco I) degrada substratos para a produção de energia (ATP) e precursores de biomoléculas para o Bloco II. A etapa anabólica (Bloco II) ocorre durante o repouso na restauração de substratos utilizados ou na construção de outras biomoléculas. Essa etapa é muito importante quando o organismo está em crescimento e desenvolvimento (Bloco III), porque, nessa fase, o organismo constrói células e tecidos, utilizando para isso energia e unidades básicas de construção de estruturas mais complexas produzidas no Bloco I, assim como o trabalho construtivo de biomoléculas no Bloco II. Ou seja, o Bloco III depende do que acontece nos Blocos I e II. Apesar de o diagrama da Figura 1.3 representar um sistema aparentemente fechado, isso não é verdade, porque nutrientes consumidos na alimentação, por exemplo, são importantes na manutenção da funcionalidade dos processos inerentes aos três blocos constitutivos desta figura.

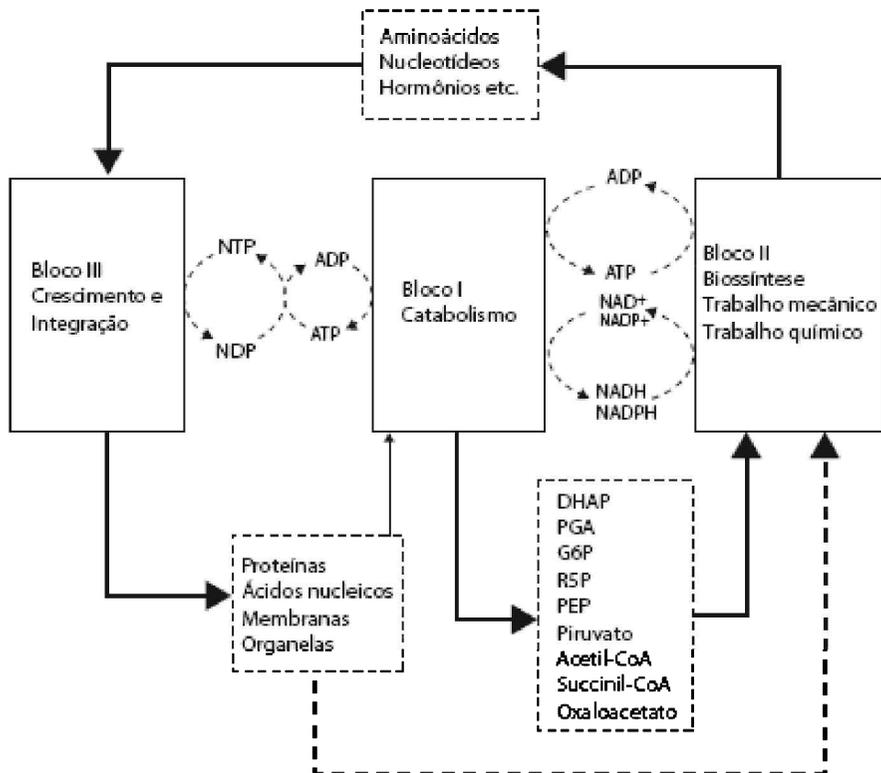


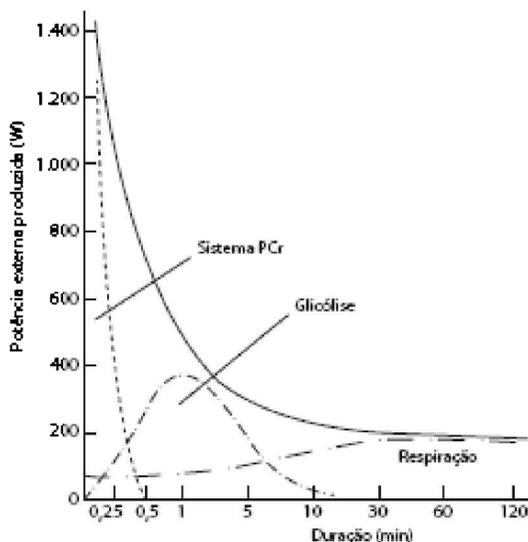
FIGURA 1.3 – Diagrama de blocos mostrando as principais unidades funcionais do metabolismo celular: NTP, trifosfato de nucleotídeos (CTP, GTP, UTP etc.); NDP, difosfato de nucleotídeos (CDP, GDP, UDP etc.); DHP, di-hidroxiacetona fosfato; G6P, glicose 6-fosfato; R5P, ribulose 5-fosfato; PEP, fosfoenolpiruvato. No bloco I, nutrientes são catabolisados para a formação de ATP, NADH e NADPH. O bloco II representa o principal sítio de consumo de energia (ATP). O bloco III representa a construção de tecidos, células e órgãos que também dependem de energia, nutrientes e intermediários produzidos no bloco I. O NADH é utilizado na síntese de ATP e o NADPH, na síntese de biomoléculas. NAD^+ = nicotinamida dinucleotídeo fosfato oxidada; NADH = nicotinamida dinucleotídeo reduzida; NADP^+ = nicotinamida dinucleotídeo fosfato oxidada; NADPH = nicotinamida dinucleotídeo fosfato reduzida; FADH = flavina dinucleotídeo reduzida.

Fonte: modificado de Hochachka e Somero (1984).

Como os estoques de ATP são baixos nas fibras musculares de mamíferos (Tabela 1.4), o tecido muscular apresenta basicamente três processos responsáveis pela sua ressíntese (Gráfico 1.4):

- Hidrólise de PCr, processo denominado metabolismo anaeróbico alático.
- Glicólise anaeróbia, que envolve o catabolismo de glicose-6-fosfato (G6P) a piruvato e posteriormente a lactato, a partir do glicogênio muscular.
- Glicólise aeróbia, β -oxidação, ciclo de Krebs, cadeia respiratória e fosforilação oxidativa. Aqui, a síntese de ATP ocorre na fosforilação oxidativa, que é abastecida de poder redutor (NADH e FADH) produzido na glicólise aeróbia, na β -oxidação e no ciclo de Krebs. Nesses processos, são utilizados como substratos principalmente CHO e lipídios. Sem a presença de O_2 esta etapa não ocorre.

Gráfico 1.4 – Queda na potência produzida durante o exercício no cicloergômetro em função de sua duração. A contribuição relativa dos diversos sistemas de produção de energia encontra-se indicada



PCr = fosfocreatina.

Fonte: modificado de Billette e Hoppeler (1992).

Como os músculos esqueléticos funcionam em diferentes estados de exigência física, indo desde o repouso absoluto até o exercício físico vigoroso, isso impõe a necessidade da presença, na estrutura muscular esquelética, de mecanismos regulatórios eficientes associados a esses três processos para que seus estoques de energia possam ser utilizados no ritmo, na intensidade e na quantidade adequados às necessidades do organismo (Figura 1.4).

Tabela 1.4 – Quantidades de metabólitos de fosfatos e pH no músculo esquelético de mamíferos

Parâmetros	Fibras de contração rápida	Fibras de contração lenta

PH	7,0-7,1	7,0-7,1
PCr ($\mu\text{mol/g}$)	24-30	15-20
Cr ($\mu\text{mol/g}$)	3-12	5-10
Pi ($\mu\text{mol/g}$)	1-3	3-10
ATP ($\mu\text{mol/g}$)	6-8	3,5-5
ADP ($\mu\text{mol/g}$)	0,4-0,6	0,4-0,6
AMP ($\mu\text{mol/g}$)	0,05-0,1	0,05-0,1
[ADP] (μM)	5-41	7-34
[AMP] (μM)	0,003-0,16	0,01-0,18
ΔG_{ATP} (kJ/mol)	-60 a -69	-56 a -64

Fonte: Meyer e Foley (1996)

Outro fato importante é que o tecido muscular, em relação a outros, apresenta grande capacidade para aumentar rapidamente sua atividade catabólica. Por exemplo, em músculos de contração rápida de ratos, a atividade da miosina-ATPase pode ser aumentada em mais de 10 vezes quando submetidos à contração em *steady state* e em mais de 200 vezes, quando submetidos ao tétano breve, relativamente ao repouso. Comparado ao miocárdio, apesar de este tecido manter elevada a atividade da miosina-ATPase por períodos prolongados, somente o músculo esquelético consegue modificar seu metabolismo repetidas vezes em espectro de intensidade variada.

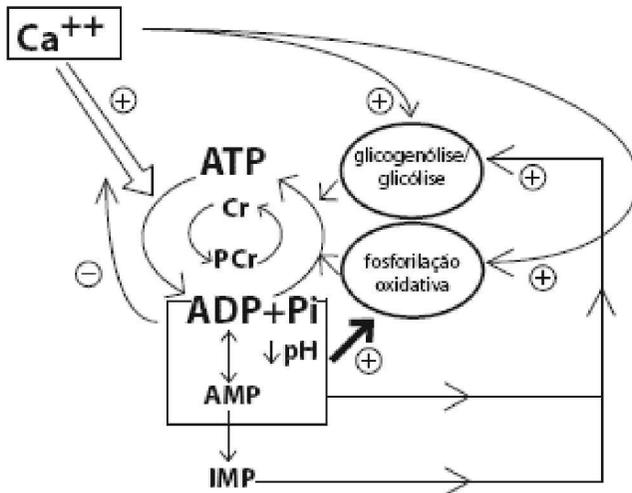


FIGURA 1.4 – Ilustração esquemática mostrando o papel do Ca^{2+} e metabólitos de fosfatos na regulação da força e na produção de ATP no músculo esquelético; monofosfato de adenosina (AMP); monofosfato de inosina (IMP); creatina (Cr); difosfato de adenosina (ADP). O Ca^{2+} ativa o consumo de ATP por meio da contração muscular. Para a regeneração de ATP, a PCr é fundamental, porque serve como inter-mediária no transporte de fosfatos (ATP) de locais de sua síntese (glicólise/fosforilação oxidativa) para locais de sua utilização (contração muscular, transporte ativo); ativação (+); inibição (-).

Fonte: modificado de Meyer e Foley (1996).

Como o músculo esquelético consegue manter esse estado de atividade se a concentração de ATP disponível é muito baixa? Além disso, sabe-se que a utilização de ATP pelo músculo esquelético ocorre com mudança insignificante na sua concentração tecidual. Para responder a essas questões, é preciso entender que o tecido musculoesquelético apresenta sistemas de controle eficientes para suportar grandes mudanças na sua atividade metabólica. De fato, como já comentado, há basicamente três processos distintos, mas integrados, que operam no processo de regeneração do ATP que, conjuntamente, impedem que sua concentração tecidual diminua de modo acentuado durante o exercício físico intenso. Entender os processos metabólicos envolvidos na resolução dessas questões é um dos objetivos deste trabalho.

Músculo esquelético e exercício físico

O músculo esquelético (Figura 2.1) é o principal responsável pela conversão de energia química (potencial) em energia cinética (movimento). É composto de fibras musculares multinucleadas rodeadas por uma membrana plasmática excitável eletricamente denominada sarcolema. As principais proteínas musculares são a actina (Figura 2.2) e a miosina (Figura 2.3), esta última apresenta cauda fibrosa constituída por duas hélices trançadas, cada uma exibindo uma cabeça globular em um dos seus terminais. As hélices, por sua vez, são divididas em hexâmeros constituídos por um par de cadeias pesadas, cada uma com massa molecular de 200 QDA (quilodaltons), e dois pares de cadeias leves, cada uma com 20 QDA.

A miosina no músculo esquelético liga-se à actina formando o complexo actomiosina, que apresenta elevação na sua atividade ATPásica intrínseca (Reação 2.1). Essa atividade localiza-se na porção globular da miosina, que é acelerada em 100-200 vezes quando se liga a actina. Além disso, a actina eleva a velocidade com que a miosina-ATPase libera os produtos resultantes da hidrólise do ATP: ADP e Pi.

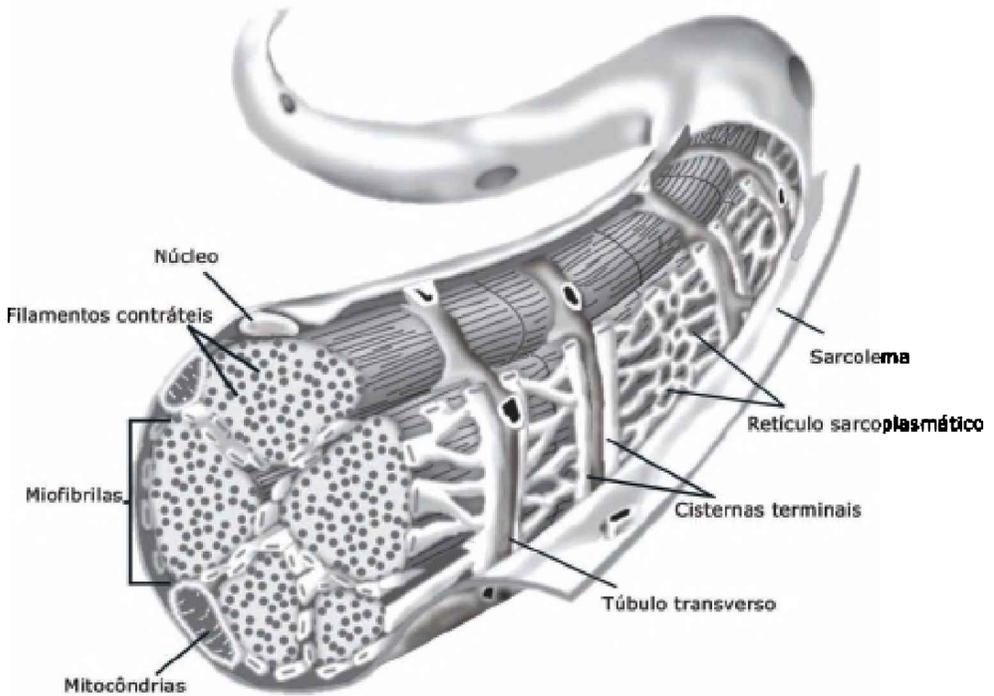


FIGURA 2.1 – Estrutura muscular.

Fonte: modificado de Garrett e Grishan (1995).



A miosina no músculo esquelético liga-se à actina formando o complexo actomiosina, que apresenta elevação na sua atividade ATPásica intrínseca. A energia liberada da molécula de ATP (-31 kJ/mol de ATP) é usada para efetuar a contração muscular. A energia liberada da molécula de ATP (- 31 kJ/mol de ATP) é usada para efetuar a contração muscular.

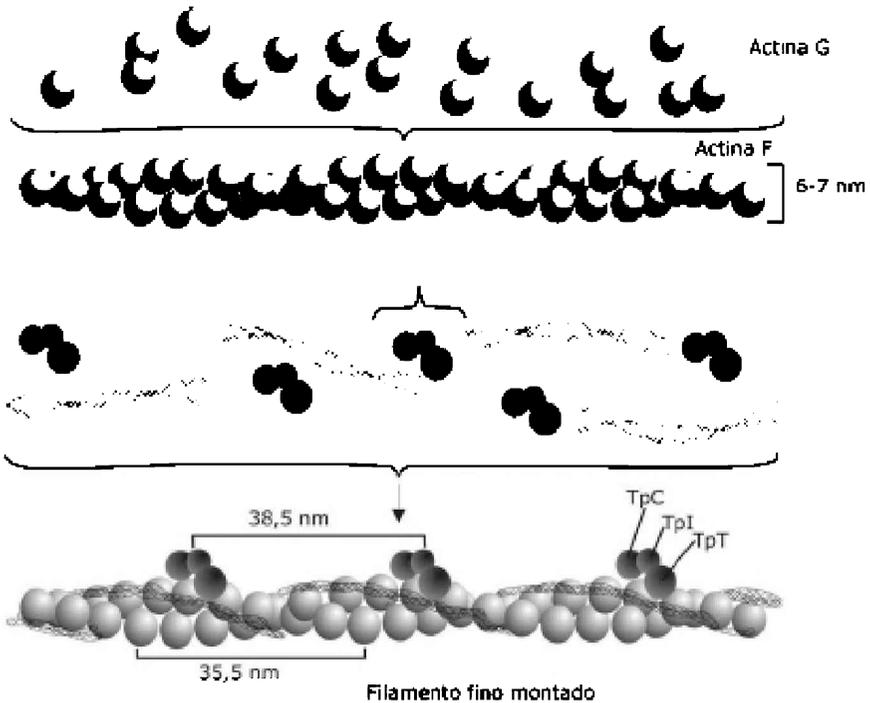


FIGURA 2.2 – Representação esquemática mostrando o filamento fino (actina) e a configuração espacial de suas três principais proteínas. O painel superior mostra as moléculas de actina G. O painel mediano mostra monômeros de actina G unidos, formando a actina F. Moléculas individuais de tropomiosina e troponina também são visíveis. O painel inferior mostra o filamento fino montado, consistindo de actina F, tropomiosina e das três troponinas (TpC, TpI e TpT).

Fonte: modificado de Murray (2000).

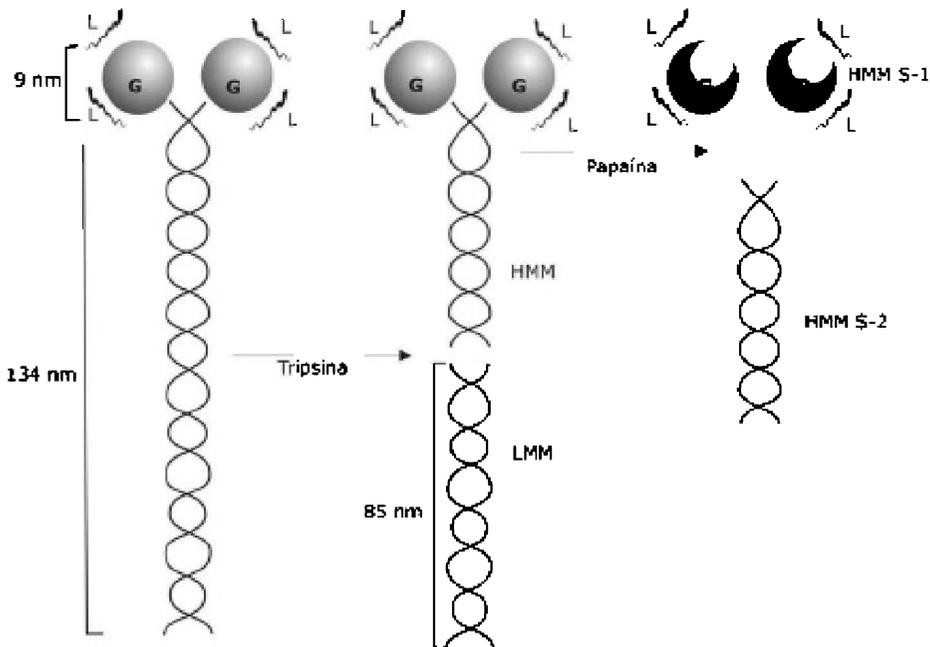


FIGURA 2.3. Diagrama da miosina mostrando duas α -hélices (porção fibrosa), cabeça globular (G), cadeia leve (L) e os efeitos da ação proteolítica da tripsina e papaína. A cabeça globular possui o sítio de ligação na actina, atividade ATPásica e o sítio L de ligação que se acopla ao restante da miosina (LMM). HMM = meromiosina pesada; LMM = meromiosina leve (modificado de Murray, 2000)

Fonte: modificado de Murray (2000).

A contração muscular consiste no acoplamento da porção globular (cabeça) da miosina nos filamentos de actina. Os principais eventos bioquímicos ocorridos durante um ciclo de contração muscular são (Figura 2.4):

- na fase inicial do processo, a porção globular da miosina hidrolisa ATP a ADP e Pi, mas esses produtos permanecem ligados à proteína. O complexo resultante ADP-Pi-miosina encontra-se energizado nesse momento;
- quando a contração muscular é estimulada via eventos envolvendo Ca^{2+} , troponina, tropomiosina e actina, esta se torna acessível à cabeça da miosina, que se liga a ela, formando o complexo actina-miosina-ADP-Pi;
- a formação desse complexo promove a liberação do Pi, com início da contração. Isso é seguido da liberação de ADP com mudança conformacional na cabeça da miosina em relação a sua cauda, que se move 10 nm em direção ao centro do sarcômero. A miosina encontra-se, nesse caso, em estado de baixa energia;
- outra molécula de ATP liga-se à cabeça da miosina, formando o complexo actina-

miosina-ATP, que apresenta baixa afinidade com a actina, e, em seguida, esta desliga-se da miosina.

O último passo é fator importante no relaxamento muscular, que é dependente da ligação de ATP no complexo actina-miosina. Portanto, se a concentração intracelular de ATP está baixa, este não se encontra disponível para se ligar à cabeça da miosina, e a actina permanece acoplada a essa proteína. Portanto, o único fator limitante da ação muscular é o ATP.

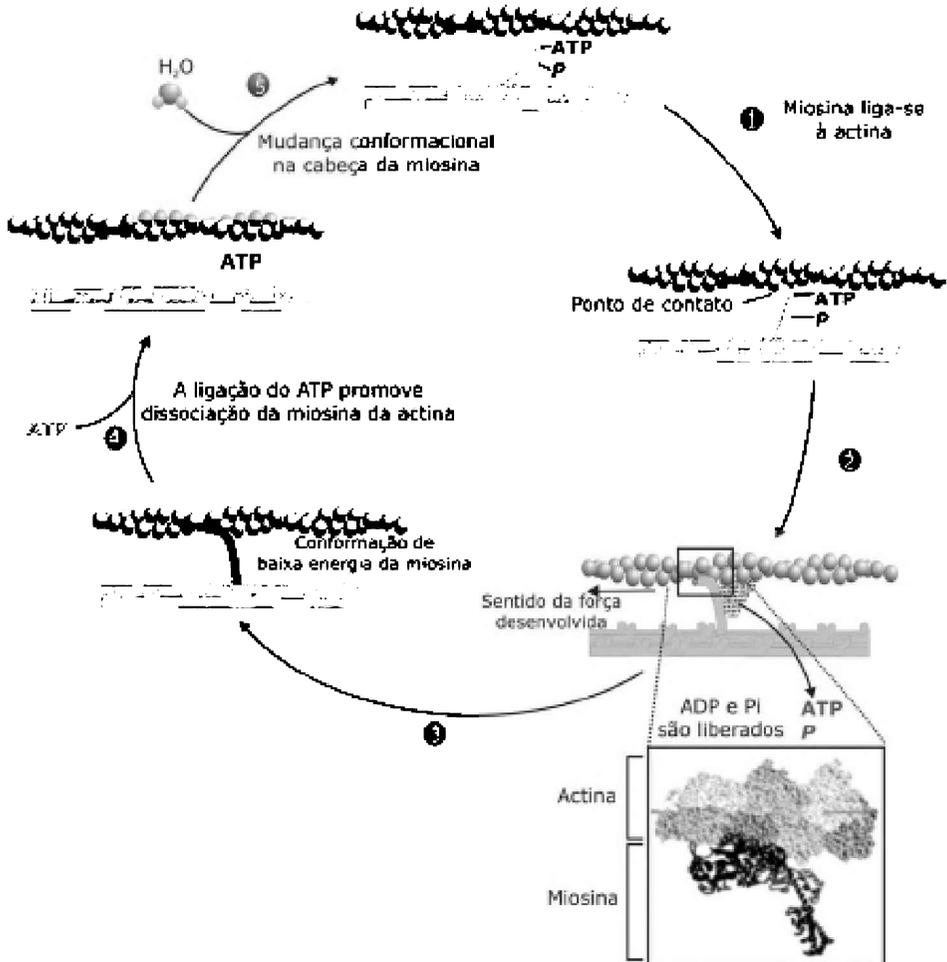


FIGURA 2.4 – Processo de concentração e relaxamento muscular.

Fonte: modificado de Garrett e Grishan (1995).

O Ca^{2+} liberado do retículo sarcoplasmático é utilizado na contração muscular. Para ocorrer relaxamento muscular, o Ca^{2+} deve ser re-captado pelo retículo sarcoplasmático, assim como deve existir ATP suficiente.

O músculo encontra-se inibido no repouso e ativado durante a contração, e a inibição da contração muscular é consequência da atuação do sistema da troponina, que está ligado à tropomiosina (Figura 2.4). A troponina I previne a ligação da cabeça da miosina à actina pela alteração conformacional imposta à actina via tropomiosina ou, simplesmente, por modificar a posição da tropomiosina que bloqueia diretamente o sítio da actina em que a miosina se liga. Quando o Ca^{2+} é liberado do retículo sarcoplasmático, este se liga à troponina C; com isso a tropomiosina sofre movimento lateral, expondo o sítio de ligação da miosina à actina, ocorrendo contração muscular por causa dos fatos relatados.

O sarcoplasma (citoplasma da fibra muscular) é um líquido viscoso contendo núcleo, mitocôndrias, mioglobinas, miofibrilas etc. A cor avermelhada das miofibrilas é devida à presença de mioglobinas e pigmentos respiratórios (citocromos). Ao redor das miofibrilas, encontra-se o retículo endoplasmático liso, denominado *retículo sarcoplasmático* no músculo esquelético. Lipídios (triacilgliceróis), glicogênio, PCr e ATP são encontrados no sarco-plasma como estoques de energia. Ao contrário das fibras vermelhas, as brancas são pobres em mioglobinas, mitocôndrias e pigmentos respiratórios, mas possuem conteúdo significativo de glicogênio, PCr e retículo sarcoplasmático.

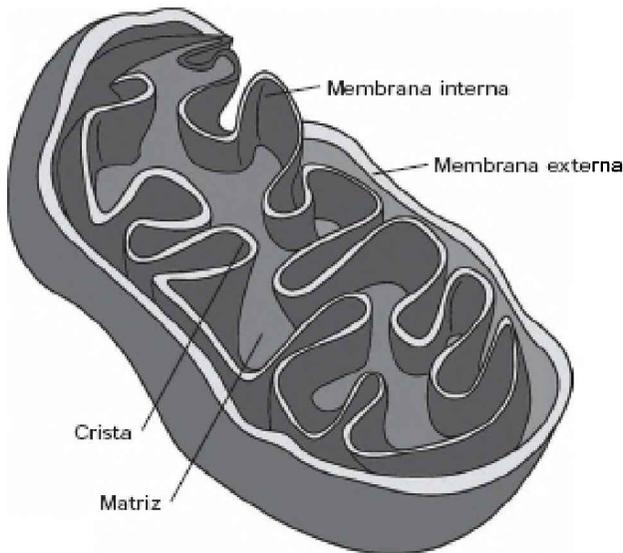


FIGURA 2.5 – Mitocôndria.

O principal componente não contrátil das fibras musculares é a mitocôndria (Figura

2.5). As mitocôndrias estão presentes em duas populações nesse tecido: subsarcolemal e intermiofibrilar. A população subsarcolemal acumula-se nas fibras oxidativas (tipo I e IIa), e grande população dessas mitocôndrias encontra-se geralmente adjacente aos capilares das fibras oxidativas. As fibras do tipo IIb apresentam mitocôndrias delgadas que se estendem perpendicularmente às miofibrilas na região da banda I. Nenhuma mitocôndria subsarcolemal ocorre nessas fibras. Para mais detalhes quanto à constituição dos diferentes tipos de fibras musculares, consulte-se a Tabela 2.1, a seguir. Outras informações também poderão ser encontradas adiante quando forem examinados outros subtipos de fibras musculares.

As mitocôndrias apresentam etapas catabólicas que envolvem a β -oxidação, o ciclo de Krebs, a cadeia respiratória e a fosforilação oxidativa. São altamente dependentes de O_2 ; sua eficiência na oxidação e na liberação de energia para a síntese de ATP é muito maior que o processo anaeróbico de produção deste. Outro fato importante é que lipídios somente podem ser oxidados com a participação dos processos metabólicos (β -oxidação) presentes nessa organela. Por isso, recomendam-se atividades físicas prolongadas para a oxidação lipídica corporal e o conseqüente emagrecimento.

Tabela 2.1 – Características bioquímicas das fibras musculares de humanos. Os valores das fibras do tipo II estão apresentados em relação aos do tipo I

	Tipo I	Tipo IIa	Tipo IIb
Nomenclatura	Lenta, vermelha, resistente à fadiga, oxidativa	Rápida, vermelha, resistente à fadiga, oxidativa/glicolítica	Rápida, branca, fatigável, glicolítica
Capilarização	1,0	08	0,6
Mitocôndrias	1,0	0,7	0,4
Mioglobinas	1,0	0,6	0,3
GP	1,0	2,1	3,1
PFK-I	1,0	1,8	2,3
Citrato sintase	1,0	0,8	0,6
SDH	1,0	0,7	0,4
Glicogênio	1,0	1,3	1,5
Triacilgliceróis	1,0	0,4	0,2
PCr	1,0	1,2	1,2
Miosina ATPase	1,0	> 2	> 2

SDH = succinato desidrogenase (ciclo de Krebs - mitocôndrias).

PFK-I = fosfofrutoquinase (citossol - via glicolítica).

GP = glicogênio fosforilase (citossol - glicogênólise).

Fonte: Gleason (2000).

No músculo em repouso, a concentração de Ca^{2+} no sarcoplasma é de 10^{-8} a 10^{-7} mol/l. No retículo sarcoplasmático, o Ca^{2+} está ligado à proteína calsequestrina. Quando o sarcolema é excitado pelo impulso nervoso, o sinal é transmitido para o sistema dos túbulos T, o que favorece a abertura do canal de Ca^{2+} presente no retículo sarcoplasmático, que, por sua vez, o libera para o sarcoplasma. Esse canal é conhecido como receptor de rianodina. Há dois tipos de canais de rianodina, sendo o denominado RIR1 o mais comum no músculo esquelético. Ele se localiza próximo do receptor de dihidropiridina (DHP), que é o sensor de voltagem presente nos túbulos T que estimula a abertura do canal de rianodina no retículo sarcoplasmático. Há evidências de que o receptor de DHP tem sua atividade elevada pelo exercício físico intenso (Figura 2.6).

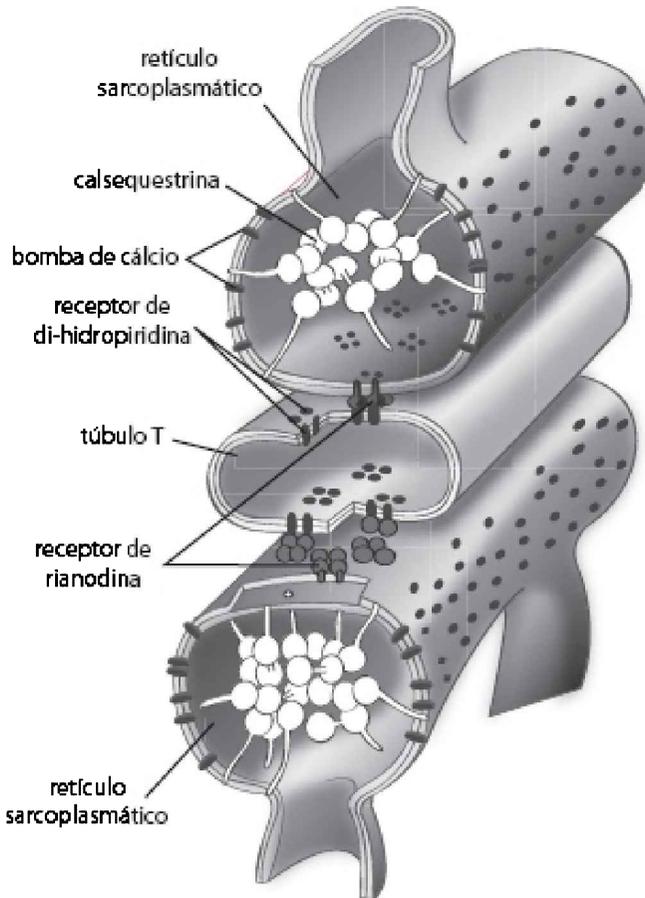


FIGURA 2.6 – Acoplamento excitação-contracção muscular. O potencial de acção percorre a membrana no túbulo T e exercita o receptor DHP (di-hidropiridina), que, por sua vez, activa o receptor de rianodina.

O relaxamento muscular ocorre quando:

- o Ca^{2+} no sarcoplasma cai a 10^{-7} mol/l em consequência da actividade da Ca^{2+} ATPase no retículo sarcoplasmático e à perda de Ca^{2+} pela troponina C;
- a troponina I, pela interacção com a tropomiosina, inibe o acoplamento da cabeça da miosina com a actina;
- na presença de ATP, a cabeça da miosina desliga-se da actina.

Portanto, o Ca^{2+} controla a actividade muscular por mecanismo alostérico mediado pelas troponinas C, I e T, tropomiosina e actina. A troponina T liga-se tanto à

tropomiosina como às outras troponinas. Qualquer modificação ocorrida na troponina C ou I é transmitida à tropomiosina via troponina T.

CLASSIFICAÇÃO DAS FIBRAS MUSCULARES

O músculo esquelético de humanos é composto de um grande número de fibras que podem ser diferenciadas por suas características histoquímicas, imuno-histoquímicas, bioquímicas, morfológicas e fisiológicas. Um dos procedimentos mais comuns para diferenciar as fibras musculares usa as diferentes sensibilidades da miosina-ATPase a extremos de pH. Em 1962, Engel, após utilizar esse procedimento, descreveu dois grupos diferentes de fibras, que foram denominadas tipo I e tipo II. Em condições alcalinas, o tipo I, presente principal-mente em músculos de contração lenta, exibe baixa atividade ATPásica. O tipo II, presente principalmente em músculos de contração rápida, apresenta alta atividade ATPásica. Posteriormente, verificou-se que o tipo I não é somente instável em pH alcalino, mas, também, é estável em pH ácido, e o tipo II, o inverso (Figura 2.7).

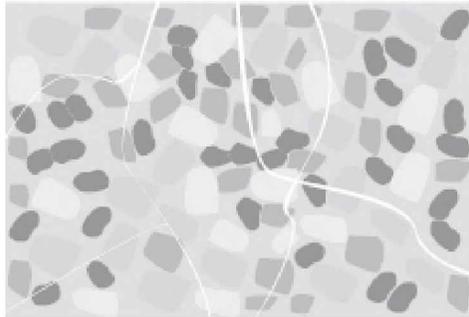


FIGURA 2.7. Músculo esquelético normal mostrado em corte transversal, cultivado em meio com pH 4,6. Todas as principais fibras musculares estão demonstradas. O tipo I é a mais escura; o tipo IIb, a cinza; e o tipo IIa, a mais clara.

Estudos subsequentes utilizando esse mesmo procedimento revelaram a presença de fibras adicionais, sendo responsáveis pela adoção da nomenclatura atualmente utilizada: tipos I, IIa, IIb e IIc. Posteriormente, identificaram-se fibras musculares híbridas, denominadas tipos IIab, IIac e IC. Portanto, atualmente, as fibras musculares conhecidas são: I, Ic, IIc, IIac, IIa, IIab e IIb. O tipo I é estável no pH de 4,3 a 4,6 e instável no pH 10,4, e as fibras do tipo IIa demonstram comportamento contrário. Todos os tipos de fibras estáveis no pH 4,6 e 10,4 e instáveis no pH 4,3 são classificados como IIb e IIab, dependendo da intensidade da sua coloração após pré-incubação no pH 4,6. Após ser exposta a esse pH, o tipo IIab apresenta coloração entre o cinza do tipo IIb e o claro do tipo IIa.

As fibras classificadas como C (tipos Ic, IIc, IIac) permanecem estáveis em vários graus entre os pHs 4,3 e 10,4. As fibras similares ao tipo I são denominadas tipo Ic e as

que são similares ao tipo II são do tipo IIac. Algumas fibras permanecem escuras quando submetidas a grandes variações de pH e são classificadas como tipo IIc. É importante frisar que todos os tipos de fibras conservam suas atividades ATPásicas em condições fisiológicas. Ou seja, a miosina-ATPásica é estável entre os pHs 6,2 e 7,0. Além disso, foi demonstrado *in vitro* que sua atividade é retida entre os pHs 4,7 e 10,0. Assim, apesar de o extremo de atividade metabólica ser apresentado pelas fibras do tipo I (aeróbio-oxidativa) e tipo II (anaeróbia não oxidativa), há diversas fibras que apresentam atividades intermediárias a esses extremos.

Outro tipo de classificação das fibras musculares é semelhante à de músculos de animais baseada em propriedades funcionais:

- fibras de contração lenta resistentes à fadiga: tipo I;
- fibras de contração rápida resistentes à fadiga: tipo IIa;
- fibras de contração rápida não resistentes à fadiga: tipo IIb.

A miosina dos diferentes tipos de fibras encontra-se em diferentes isoformas. A fibra do tipo I apresenta pequeno diâmetro e baixa atividade ATPásica, que confere a ela sua baixa atividade contrátil. As fibras do tipo II são pálidas, porque apresentam pequenas quantidades de mioglobina e pigmentos respiratórios. Além disso, apresentam atividade ATPásica elevada responsável pela sua alta atividade contrátil. Entretanto, durante a atividade física parece existir ordenação na ativação dessas fibras, que é no sentido progressivo do tipo I para o tipo IIa e, finalmente, para o tipo IIb. Durante o exercício leve, a maior parte das fibras do tipo I é recrutada e, durante o exercício moderado, tanto as do tipo I como as do tipo IIa são ativadas, enquanto todos os tipos de fibras são ativados durante o exercício intenso.

Como mostrado anteriormente, a cadeia pesada da miosina (cabeça globular) contém sua atividade ATPásica. Sabe-se, hoje, que os três principais tipos de fibras musculares de humanos (I, IIa e IIb) correspondem à expressão de três tipos diferentes de cadeia pesada na miosina, denominadas MHCI, MHCIIa e MHCIIb, respectivamente (em inglês, *myosin heavy chain*). Além disso, sabe-se que os sete tipos de fibras musculares citados acima apresentam cadeia pesada de miosina diferente. Os tipos I, IIa e IIb contêm um tipo de MHC (MHCI, MHCIIa e MHCIIb, respectivamente), enquanto as fibras híbridas (tipos IIab, Ic, IIc e IIac) são constituídas por duas MHCs. O tipo IIab coexpressa MHCIIa e MHCIIb, e as fibras do tipo C (Ic, IIc e IIac) coexpressam MHCI e MHCIIa.

A maioria dos músculos de humanos parece expressar três tipos de MHCs: uma lenta, MHCI, e duas rápidas, MHCIIa e MHCIIb. Em outros animais, demonstrou-se a presença de um terceiro tipo de MHC, denominado MHCIIId ou MHCIIx. Verificou-se que as fibras do tipo IIb de músculos de humanos contêm transcrito de MHC similar ao tipo IIx presente em músculos de ratos.

ATPASES E ATIVIDADE MUSCULAR

De maneira geral, pode-se dizer que o exercício físico ocorre na dependência de um sistema eficiente de controle da atividade muscular. Os principais processos envolvidos são a contração e o relaxamento, e ambos são criticamente dependentes de ATP e da atividade de enzimas, denominadas ATPases, como a miosina-ATPase (Reação 2.1) e a Ca^{2+} - e Na^+/K^+ - ATPases. Como já abordado, a primeira controla a utilização de ATP pelo mecanismo contrátil muscular, e a segunda, além de estar diretamente relacionada com a contração muscular, uma vez que controla as concentrações citosólicas de Ca^{2+} , também exerce indiretamente importante função ativadora do catabolismo celular.

A terceira ATPase relaciona-se com o processo de excitação da fibra muscular pelo impulso nervoso conduzido por motoneurônios. Portanto, a dependência de ATP para a atividade muscular ocorre direta e indiretamente. A rápida regeneração de ATP é crucial para a funcionalidade muscular porque a atividade fisiológica dessas ATPases depende da razão ATP/ADP no citosol, que deve ser mantida alta nesse compartimento celular.

Já foi demonstrado que:

- ATPases podem ser inibidas pelos produtos de sua reação;
- ATPases param de funcionar se a energia livre disponível a partir da hidrólise de ATP a ADP e Pi cai abaixo de valores críticos.

Algumas reações enzimáticas operam fora do equilíbrio, e as enzimas que catalisam esse tipo de reação são finamente reguladas por modificações alostéricas ou covalentes (fosforilação). No músculo, a enzima mais importante regulada pelo primeiro fator é a miosina ATPase, porque é ativada pelo Ca^{2+} por sua interação com a troponina C. A cinética de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, assim como sua recaptação via Ca^{2+} -ATPase, são extremamente rápidas. A velocidade total de hidrólise do ATP muscular varia com a frequência de contração, assim como com o tipo de fibra muscular envolvido. Essa variação resulta das propriedades cinéticas da miosina - e Ca^{2+} -ATPases -, assim como de suas características nos diferentes tipos de fibras musculares.

A velocidade de utilização do ATP em condições basais (músculo em repouso) pode ser estimada pela velocidade de consumo tecidual de O_2 . O consumo corporal de O_2 varia entre as espécies; por exemplo, em um músculo misto de rato e gato sob perfusão controlada, o consumo de O_2 no repouso é de $0,37 \mu\text{mol/g/min}$ a 37°C , enquanto em um músculo misto de cão e gato, seu consumo basal é de $0,1 \mu\text{mol/g/min}$. Assumindo-se a relação ótima de ATP/ O_2 igual a 6 (3 ATPs formados na fosforilação oxidativa por átomo de oxigênio consumido), isso corresponde à taxa de consumo de ATP de $0,037$ e $0,01 \mu\text{mol/g/s}$ para o músculo de ratos e gatos, respectivamente. É claro que esses valores não consideram a contribuição da glicólise no repouso, que é de 10% do ATP gerado nessa condição.

A ATPase responsável pela taxa de consumo de ATP no músculo em repouso não é

totalmente conhecida. De fato, a velocidade de influxo de Na^+ no músculo em repouso é baixa ($\cong 4 \mu\text{Eq/g/h}$), fazendo que a contribuição da Na^+/K^+ -ATPase sarcolemal para o consumo de ATP no repouso seja menor que 5%. Isso foi confirmado em experimento usando ouabaína que é inibidor da Na^+/K^+ -ATPase. O resultado foi baixo efeito basal na produção de calor ou na velocidade de utilização de PCr no músculo isquêmico. Além disso, o consumo de O_2 nas fibras lentas ou rápidas é o mesmo no repouso, apesar de saber-se que apresentam miosina-ATPase com diferentes atividades.

Ao contrário dos resultados obtidos no repouso para as ATPases musculares, o aumento no consumo de energia durante a contração muscular é conhecido em detalhes. Do total de energia liberada na hidrólise de ATP durante a contração muscular isométrica, em torno de 70% são em virtude da miosina-ATPase, e nos 30% restantes, participam a Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático. Apesar da manutenção do gradiente de Na^+ e K^+ durante a atividade muscular pela Na^+/K^+ -ATPase, essa enzima contribui com fração pequena do ATP utilizado durante a contração.

Durante a contração isométrica de poucos segundos, a hidrólise total de ATP é proporcional à força empregada e ao tempo de duração. Esses valores variam com as espécies animais e com as fibras musculares estudadas. Por exemplo, o custo em ATP no músculo extensor digitório longo de camundongos submetido ao tétano de 1 s a 20°C é de $4,3 \mu\text{mol/g}$, comparado com o $1,3 \mu\text{mol/g}$ obtido para o sóleo desses animais. O bíceps de gato consome quatro vezes mais ATP durante uma única contração do que o sóleo nas mesmas condições. Esses valores são atribuídos às diferenças nas cinéticas das isoenzimas da miosina ATPase presentes nos diferentes tipos de fibras desses músculos esqueléticos. De fato, há evidências de que variações nas suas constituições, principalmente nas suas cadeias pesadas (cabeça globular), é que determinam a velocidade da cinética da miosina-ATPase.

A Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático apresenta atividade seis vezes maior na fibra de contração rápida comparada à de contração lenta em músculos de mamíferos. Parece que metade dessa diferença resulta da grande superfície de retículo sarcoplasmático presente nas fibras de contração rápida; o restante refere-se às diferentes cinéticas presentes nas isoenzimas.

O exercício dinâmico aumenta o consumo de ATP no músculo de rãs em 50% em comparação à contração isométrica. Em contrapartida, a contração excêntrica diminui a hidrólise de ATP em 70%, impondo quase que a supressão total na atividade da miosina-ATPase. Finalmente, durante o desenvolvimento de fadiga, o uso de ATP pela contração muscular diminui proporcionalmente a queda no pico de força desenvolvida.

Músculos de contração rápida apresentam miosina-ATPase mais eficientes que músculos de contração lenta. Além disso, apresentam maior quantidade e atividade de Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático. Isso explica suas diferenças funcionais.

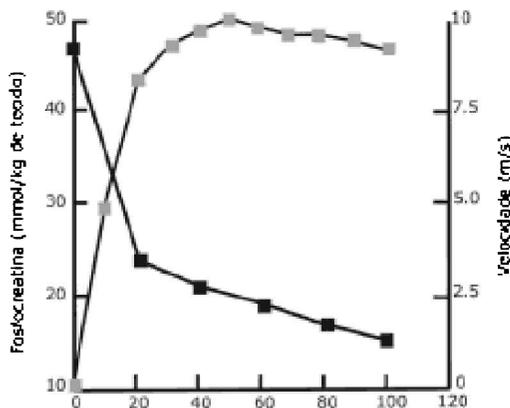
Metabolismo anaeróbico aláctico

Como já exposto, em músculos em repouso de vertebrados, a quantidade de ATP é baixa, enquanto a de ADP é ainda menor, sendo aproximadamente 10% da quantidade de ATP. Entretanto, são mais relevantes suas concentrações que as quantidades citosólicas absolutas, porque somente moléculas livres podem interagir com enzimas. Contudo, é difícil estimar a fração livre de metabólitos quando apenas procedimentos bioquímicos são utilizados. A técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) de tecidos vivos pode contribuir com informação mais segura, uma vez que moléculas ligadas permanecem invisíveis, isto é, não contribuem com sinal nessa análise.

Ambos os procedimentos mostram resultados similares para alguns metabólitos, mas muito diferentes para outros. A concentração de ATP pertence ao primeiro grupo e, portanto, ele deve permanecer dissolvido no citosol. Contudo, nenhum ADP e pouco Pi são detectados por espectroscopia no músculo vivo. Isso se dá porque a principal fração do ADP muscular encontra-se associada a proteínas, principalmente a actina. Isso se aplica ao Pi, mas a quantidade ligada e o ligante são difíceis de se determinar. As discrepâncias encontradas entre procedimentos bioquímicos e espectroscópicos podem decorrer dos meios utilizados pelos primeiros relativamente aos segundos para romper (homogeneizar) os tecidos estudados.

No exercício físico intenso de curta duração, ADP pode ser refosforilado a ATP principalmente pela PCr (Gráfico 3.1).

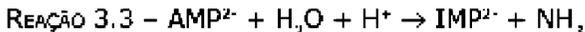
Gráfico 3.1 – Velocidade (■) e PCr (■) muscular durante 100 m rasos simulados



Fonte: modificado de Nicholas (2000).

Pode-se observar que o desempenho depende das concentrações intramusculares de PCr, e a velocidade se estabiliza com o consumo da PCr muscular. Os valores elevados de PCr podem estar relacionados aos efeitos do treinamento de força e velocidade de elevar sua concentração intramuscular, embora muitos não relacionem esse efeito do treinamento.

A concentração de PCr está próxima do equilíbrio com as de ATP e ADP, de acordo com a Reação 3.1, catalisada pela creatina quinase. Como as concentrações de ATP e PCr presentes no músculo esquelético são pequenas, se o exercício é mantido em alta intensidade, a concentração de ATP muscular diminui e a de IMP e de amônia (NH₃) aumentam por causa da atividade cooperativa das enzimas adenilato quinase (Reação 3.2) e AMP desaminase (Reação 3.3).



Nas reações acima, não foram consideradas as participações do magnésio como cofator e assumiu-se que elas ocorrem em pH próximo a 7,0 no músculo em repouso. A Reação 2.3 mantém-se próxima do equilíbrio, mas a AMP desaminase (Reação 3.3) é irreversível em condições fisiológicas, podendo limitar o aumento nas concentrações musculares de ADP e AMP.

A PCr serve como estoque de fosfatos de alta energia e sua principal função no músculo esquelético de contração rápida é manter a razão ATP/ADP durante momentos de utilização intensa de ATP. Pode servir a esse propósito porque o conteúdo de PCr, no músculo esquelético de contração rápida excede o de ATP em aproximadamente 3 a 4 vezes e, além disso, a atividade da creatina quinase é muito superior à velocidade máxima

de hidrólise de ATP nesse tipo de músculo esquelético em exercício. Como resultado, a Reação 3.1 é mantida em equilíbrio com sua constante igual a $1,66 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ (20 °C).

A concentração muscular de ADP livre pode ser calculada a partir das de PCr, Cr e ATP se o pH intracelular for conhecido. A concentração calculada de ADP livre pode ser usada para estimar a de AMP livre, porque as concentrações de ATP, ADP e AMP são mantidas próximo do equilíbrio no músculo esquelético pela adenilato quinase (Reação 3.2), sendo sua constante de equilíbrio próxima a $1,05 \text{ M}^{-1}$.

Algumas propriedades das reações catalisadas pela creatina quinase e adenilato quinase merecem atenção:

- a regeneração do ATP a partir de PCr consome H^+ , tornando o pH intramuscular no início do exercício ligeiramente alcalino, se a PCr for o principal substrato para a regeneração de ATP;
- a degradação de PCr aumenta a concentração intracelular de P_i , que é substrato da glicogenólise e ativa, as principais enzimas reguladoras da via glicolítica (PFK-I) e da glicogenólise (GP);
- mudanças na concentração de ADP são geralmente acompanhadas das de AMP, em virtude da reação da adenilato quinase. Nesse caso, sabe-se que o aumento em cinco vezes ocorrido na concentração de ADP resulta em elevação em vinte e sete vezes na do AMP. Essa amplificação é importante porque o AMP é um ativador potente das enzimas GP e PFK-I.

Estudos com músculos de rãs e mamíferos demonstraram que:

- o conteúdo de ATP muscular é mantido praticamente constante durante momentos breves de contração muscular intensa;
- as concentrações de P_i , ADP e AMP livres no músculo em repouso são bem menores que seu conteúdo total;
- as concentrações de ADP e AMP aumentam quase instantaneamente no início do trabalho muscular, enquanto as de P_i aumentam gradualmente assim que a PCr é consumida.

No começo da atividade muscular em baixa intensidade, a PCr declina exponencialmente, atingindo estado de equilíbrio, que depende da velocidade de estimulação. Em contrapartida, sua recuperação segue comportamento inverso ao da degradação e não varia com a intensidade da estimulação usada. Há várias evidências de que a recuperação da PCr após estimulação leve ou intensa depende inteiramente do metabolismo aeróbio. De fato, a concentração de PCr nas fibras do tipo II não é recuperada na mesma proporção em que ocorre nas fibras do tipo I nos primeiros minutos após o exercício. Em experimentos utilizando duas sessões de 30 segundos de exercício intenso separadas por 4 minutos de recuperação, foi demonstrado que a recuperação da PCr no repouso é abaixo de 25% nas fibras do tipo II, em comparação com as do tipo I. Como consequência, na realização da segunda sessão, o conteúdo de PCr foi

consideravelmente diminuído, o que promoveu queda significativa no desempenho físico.

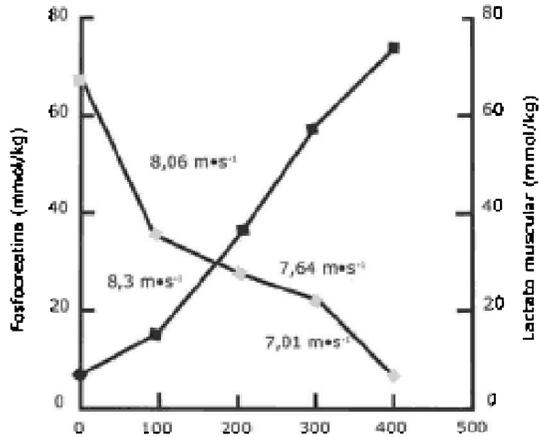
Além disso, o declínio muscular na PCr em músculos ricos em fibras do tipo II é mais rápido. Entretanto, em músculos intermediários de ratos com circulação intacta, a PCr não cai a menos de 10% dos valores iniciais, mesmo com o desenvolvimento de fadiga. Na verdade, quando a estimulação nessas condições circulatórias se prolonga (torna-se moderada), a PCr começa a se recuperar, enquanto a força, não. Portanto, a geração de força cai rapidamente em músculos pouco aeróbios submetidos a contração intensa, resultando em diminuição acentuada na hidrólise do ATP, com possibilidade de ocorrência de síntese significativa de PCr quando há continuidade do exercício em intensidade moderada. E, ao contrário das fibras de contração rápida, o declínio na PCr muscular provocado pelo exercício intenso é atenuado nas fibras musculares oxidativas.

Margaria e colaboradores relataram, nos anos 1960, que, durante o exercício físico máximo com 10 a 15 segundos de duração, o total de energia requerido pela contração muscular pode ser suprido somente pela hidrólise de ATP e PCr (Margaria, Ceretelli e Mangili, 1964). Os pesquisadores concluíram que somente quando os estoques de PCr são depletados a glicólise anaeróbia láctica passa a contribuir significativamente na ressíntese de ATP. Contudo, é atualmente aceito que a hidrólise de PCr e a produção de lactato não ocorrem isoladamente, e ambos os processos são iniciados rapidamente no início da atividade muscular. Alguns dados recentes serão apresentados a seguir para justificar essa afirmação.

ATP, PCR E EXERCÍCIO FÍSICO

Com a introdução da estimulação elétrica do músculo esquelético na Fisiologia Humana, tornou-se possível investigar *in vivo* o metabolismo muscular e os processos responsáveis pela fadiga, independentemente da motivação do investigado. Além disso, com a oclusão do fluxo sanguíneo muscular, tornou-se possível criar um sistema metabólico muscular isento de perturbações por fatores sistêmicos intervenientes nele. Outro fato importante foi a introdução da biópsia muscular de animais durante a atividade muscular induzida por impulsos elétricos. Ao se utilizar essa técnica, foi demonstrado que já próximo a 1,3 segundos de estimulação elétrica intensa ocorre degradação significativa de PCr em torno de 11 mmol/kg de tecido e aumento na formação de lactato em 2 mmol/kg de tecido. Ou seja, a formação de lactato e a degradação de PCr ocorrem simultaneamente no início da contração muscular intensa.

Gráfico 3.2 – Fosfocreatina muscular (■) e concentração de lactato (■) em várias velocidades durante 400 m rasos simulado.



Fonte: modificado de Nicholas (2000).

Tendo em vista que, agora, aceita-se que a glicólise e a glicogenólise musculares contribuem significativamente na formação de ATP com produção concomitante de lactato no exercício intenso, a importância da hidrólise da PCr é atribuída a exercícios extremamente intensos, em que a creatina quinase pode ressintetizar ATP de forma significativa. Por exemplo, foi demonstrado que a velocidade de ressíntese de ATP a partir da hidrólise de PCr durante os 30 segundos iniciais de contração muscular isométrica é máxima nos 2 segundos iniciais. Em razão das informações existentes sobre a reação catalisada pela creatina quinase, o aumento momentâneo na concentração de ADP no início da contração muscular pode ser o principal fator responsável pela sua rápida ativação.

Estudo demonstrou que, após 2,6 segundos de contração muscular intensa, a velocidade de produção de ATP a partir da PCr declina a aproximadamente 15% e, após 10 segundos, é reduzida em mais de 50%.

Em outros estudos demonstrou-se também que a contribuição da PCr na ressíntese de ATP nos últimos 10 segundos de atividade muscular intensa por 30 segundos é muito pequena, sendo aproximadamente 2% do valor obtido no início da contração. O mecanismo responsável pelo declínio rápido na velocidade de utilização de PCr durante o exercício físico máximo não é conhecido no momento.

Em razão disso, para que o exercício físico máximo continue por mais alguns segundos, a participação da glicólise anaeróbia em alta intensidade é fundamental. De fato, apesar de a glicólise ser constituída por muitos passos relativamente à degradação da PCr, em comparação com a fosforilação oxidativa, ainda é um processo muito rápido para manter o ATP disponível para os processos celulares dependentes deste. Além disso, a glicólise anaeróbia atinge seu valor máximo na ressíntese de ATP em torno de 5 segundos

e se mantém assim por vários segundos; por volta dos 30 segundos, sua contribuição total na ressíntese de ATP é aproximadamente duas vezes acima da PCr.

A velocidade máxima de degradação da PCr está no seu máximo imediatamente após o início da atividade muscular e começa a declinar após 1,3 segundos. Em contrapartida, a produção de ATP pela glicólise não atinge seu máximo até 5 segundos, e se mantém nesta velocidade por mais alguns segundos.

Outros estudos demonstraram que o pico de síntese de ATP pela degradação de PCr e pela via glicolítica em exercícios que duram aproximadamente 10 segundos parece ser de 6 a 9 ATP/kg/s. Esses dois processos combinados fornecem aproximadamente 15 mmol de ATP/kg/s, e 50% são providos pela degradação da PCr.

Estimou-se que a energia liberada do ATP e da PCr no exercício intenso com duração de 2 a 3 min contribui somente com 20-30% da energia total liberada. Portanto, os processos anaeróbios lácticos e aeróbios respondem por grande taxa da energia produzida nesse tipo de atividade. Em contrapartida, durante o exercício máximo, a velocidade da glicólise pode ser aumentada em mais que 100 vezes em comparação ao repouso. Ressaltamos que alguns autores relataram a possibilidade de ocorrer aumento na atividade da glicólise durante o exercício intenso em mais de mil vezes! Contudo, a sustentação desse alto valor de atividade glicolítica é prejudicada pela queda no pH intracelular em consequência da produção intramuscular de lactato e H^+ , que reduz a atividade das enzimas GP e PFK-I, resultando em menor velocidade de ressíntese de ATP a partir da degradação do glicogênio muscular. Ou seja, os três processos de ressíntese de ATP são importantes durante o exercício físico intenso de curta e média duração.

Pode-se dizer, com base nestes e em outros estudos, que a duração máxima do exercício que resulta em igual contribuição na energia liberada por processos aeróbios e anaeróbios é de 1 a 2 minutos, sendo, provavelmente, por volta dos 75 segundos. Como visto anteriormente, o sistema ATP-PCr funciona de forma máxima de 1 a 2 segundos de exercício, com o valor de degradação de PCr de 75% a 85% ocorrendo durante os primeiros 10 segundos, com sua contribuição na ressíntese de ATP sendo muito pequena após 20 segundos de exercício máximo. Nesse caso, a produção de ATP pela glicólise atinge velocidade máxima após 5 segundos.

Em termos práticos, estimou-se que levantadores de peso de alto nível podem desenvolver potência muscular de 10 a 20 vezes superior à promovida pela velocidade máxima de fornecimento de energia por processos oxidativos (aeróbios). Portanto, para que atividades rápidas sejam realizadas, a energia requerida deve ser fornecida de forma quase instantânea. O mesmo ocorre com velocistas que superam de 3 a 5 vezes a capacidade máxima de fornecimento de energia por processos oxidativos. Ou seja, nesses casos, os processos oxidativos não são suficientes para fornecer a energia requerida, o que

torna fundamentais os processos geradores de energia de forma anaeróbia aláctica e láctica.

ISOENZIMAS DA CREATINA QUINASE

Em humanos, há quatro tipos diferentes de genes que codificam as subunidades de cinco isoenzimas da creatina quinase (CQ). As isoenzimas CQ-MM (músculo) e CQ-BB (cérebro) são expressas em regiões particulares de tecidos em que a demanda energética é alta, principalmente no citosol celular. O tipo CQ-MM encontra-se com mais frequência no músculo esquelético, e a CQ-MB é mais comum no coração. A CQ-BB encontra-se principalmente no tecido nervoso, mas também está presente no músculo esquelético em pequenas quantidades. Uma isoforma é encontrada frequentemente no músculo esquelético e é denominada CQ sarcomérica mitocondrial (CQ-scmít).

Algumas evidências apontam para a possibilidade do desempenho de vários papéis pelo sistema CQ-PCr no metabolismo celular. Esse sistema parece estar envolvido no transporte de $\sim P$ da mitocôndria ou de enzimas glicolíticas para sítios de utilização de ATP (Figura 3.1). Esse papel é creditado principalmente ao fato de as isoenzimas da CQ localizarem-se em diferentes regiões celulares (citosol e mitocôndrias). Por exemplo, mais de 10% do total de CQ-MM encontram-se associados à linha M dos sarcômeros nos músculos esquelético e cardíaco, que, nesse caso, podem estar associados às mitocôndrias. Outra quantidade encontra-se na banda I do sarcômero, estando possivelmente associada à via glicolítica. Além disso, a CQ-MM está localizada juntamente com a Ca^{2+} -ATPase no retículo sarcoplasmático, miosina-ATPase e Na^+/K^+ -ATPase.

A CQ-sarcomérica localiza-se no espaço intermembranar da mitocôndria e está acoplada funcionalmente à fosforilação oxidativa via translocador de adenilatos (ADN) localizado na membrana mitocondrial interna. Essa isoenzima tem contato direto com o ATP mitocondrial e o utiliza para refosforilar a Cr no espaço intermembranar da mitocôndria. Em seguida, a PCr move-se pelos poros da membrana mitocondrial externa para o citosol atingindo locais de sua utilização. Em apoio a esse papel do sistema CQ-PCr, a ingestão de Cr aumenta sua concentração intramuscular e exerce efeito positivo sobre o desempenho físico em um único exercício físico intenso ou sessões desse mesmo tipo de atividade.

Em termos teóricos, em razão do papel da creatina no transporte de $\sim P$ de alta energia das mitocôndrias para o meio citosólico, pode-se dizer que o consumo de creatina é também importante na realização de atividades prolongadas.

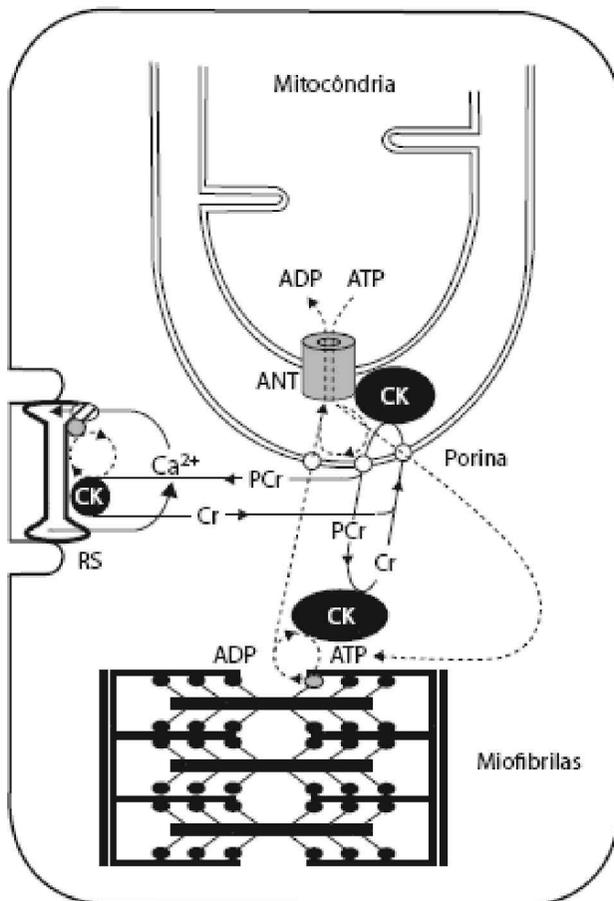


FIGURA 3.1 – Apresentação esquemática da lançadeira de creatina. A Cr é transportada dos locais de utilização de ATP (miofibrilas, retículo sarcoplasmático) para a mitocôndria, local no qual a PCr é transportada no sentido contrário. Em razão da presença da creatina quinase mitocondrial (CPQm) na porção interna da membrana mitocondrial, a Cr reage com o ATP produzido na fosforilação oxidativa, que aumenta a concentração local de ADP, que, por sua vez, estimula a respiração. Em contrapartida, a PCr diminui a concentração de ADP e a respiração. CK = creatina quinase; ANT ou ADN = translocase de nucleotídeos de adenina; RS = retículo sarcoplasmático.

Fonte: modificado de Tonkonagi e Sahlin (2002).

Portanto, as isoenzimas da CQ não estão envolvidas somente com ATPases, mas, também, com enzimas da via glicolítica e a fosforilação oxidativa. No primeiro caso, a

CQ-MM no músculo esquelético encontra-se junto com enzimas como a isoenzima muscular da aldolase na banda I muscular, formando um complexo multienzimático ligado fracamente à actina. Há tantas CQ ligadas nesse sítio que muitos pesquisadores consideram que o ATP formado pela via glicolítica tem seu \sim P transferido via CQ para as ATPases celulares; isto é, a CQ ligada à actina nesse sítio serve como elo de ligação entre o ATP formado na glicólise e sítios de sua utilização por ATPases.

Portanto:

- CQ-MM associada com enzimas da glicólise forma PCr a partir do ATP produzido por essa via;
- CQ sarcomérica está associada a pontos de contato entre a membrana mitocondrial interna e externa e forma PCr a partir do ATP produzido na fosforilação oxidativa;
- o ATP consumido por ATPases é ressintetizado via PCr formada nas condições anteriores e via CQ ligadas especificamente com estas.

EFEITO DA ISQUEMIA TECIDUAL

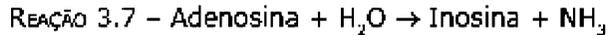
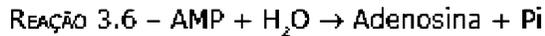
Um grande número de estudos utilizando diferentes técnicas relatou que a atividade muscular, geralmente acima de 50% da contração muscular voluntária máxima, causa impedimento no fluxo sanguíneo local. Deve ser ressaltado que, mesmo nessa condição, as mitocôndrias musculares continuam consumindo O_2 normalmente. Esse fato não apresenta explicação adequada; acontece independentemente da ocorrência de grande aumento na pressão sanguínea tecidual, indicando que isso não é suficiente para manter a perfusão sanguínea acima desse nível de atividade muscular. Portanto, durante o exercício físico utilizando intensidade próxima ou igual a 100% da contração muscular máxima, o evento isquêmico impõe impedimento no fluxo sanguíneo para esse tecido. O resultado é uma redução no suprimento de combustíveis (glicose e ácidos graxos livres) e O_2 para ele. Ou seja, o tecido fica em anóxia temporária, porque em todo tipo de exercício físico dinâmico a atividade muscular envolve contração e relaxamento (isquemia intermitente no exercício dinâmico e constante na contração isométrica).

Com relação ao músculo esquelético, o metabolismo anaeróbio alático e láctico é intensificado pela isquemia, elevando a produção de NH_3 e lactato. A NH_3 e o lactato acumulados no músculo esquelético durante o exercício intenso estão altamente correlacionados. Além disso, demonstrou-se que há acúmulo de IMP no músculo esquelético durante o exercício físico intenso. Uma vez que a IMP não se difunde rapidamente no músculo esquelético durante o exercício, pode servir como metabólito marcador da atividade das enzimas descritas. Além disso, enzimas que participam no ciclo de degradação de purinas (Figura 3.2), como a AMP desaminase (Reação 3.3),

adenilsuccinato sintase (Reação 3.4) e adenilsuccinato liase (Reação 3.5), apresentam atividades catalíticas máximas diferentes.



No ciclo de degradação de purinas, o AMP é desaminado a IMP pela AMP desaminase. Posteriormente, a adenilsuccinato sintase converte IMP em adenilsuccinato, e a adenilsuccinato liase, adenilsuccinato em AMP (Figura 3.2). O AMP também pode ser convertido em adenosina pela enzima 5'-nucleotidase (Reação 3.6), hidrolisando seu fosfato e produzindo adenosina. Esta, por sua vez, é substrato da adenosina desaminase (Reação 3.7), que produz inosina e NH_3 . A produção de adenosina no músculo em isquemia é importante porque estimula o fluxo sanguíneo local.



Há duas possíveis explicações para o acúmulo de IMP muscular durante o exercício intenso:

- comparada à atividade da AMP desaminase, a da adenilsuccinato liase é muito baixa no músculo esquelético;
- a regeneração do AMP não é capaz de superar sua desaminação a IMP durante o exercício físico contínuo e intenso.

A adenilsuccinato sintase é inibida por altas concentrações de IMP e baixos valores de GTP. Com o acúmulo de IMP, esta pode ser dirigida para outra via, culminando na formação de hipoxantina, xantina e finalmente urato (Figura 3.2). Estes são os três produtos finais do ciclo de degradação de purinas.

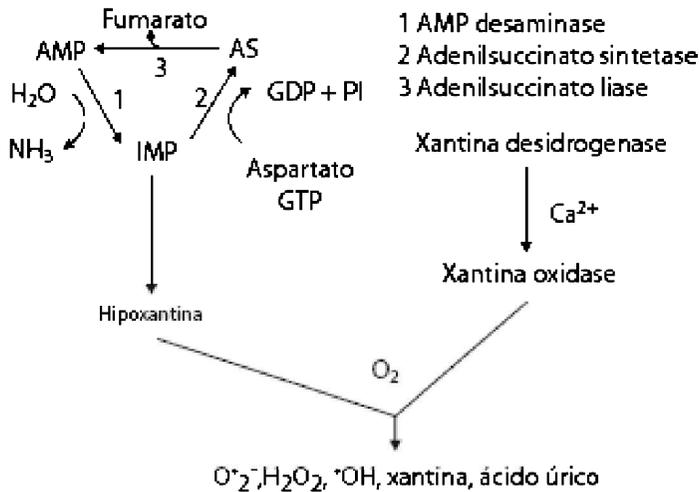


FIGURA 3.2 – Mecanismo sugerido para a ocorrência de lesões teciduais pelo processo de isquemia e reperfusão tecidual, envolvendo, principalmente, a formação de oxirradicais e peróxido de hidrogênio. Durante o exercício intenso ocorre acúmulo muscular de produtos de degradação de ATP. Após o exercício, o O₂ perfundido com o sangue promove a formação de oxirradicais e peróxido de hidrogênio, com possível ocorrência de lesões oxidativas em biomoléculas.

Fonte: modificado de Halliwell e Gutteridge (1999).

A conversão de hipoxantina em xantina e, em seguida, xantina em urato é catalisada pela xantina oxidase. Essa enzima está em condições de repouso na forma de desidrogenase (pouco ativa) usando NAD⁺ comoceptor de elétrons. Entretanto, com a isquemia tecidual provocada pelo exercício físico intenso, é convertida na forma de oxidase, usando O₂ comoceptor de elétrons no repouso. O resultado é formação de superóxido (O₂^{-•}), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e radical hidroxil (HO•). De fato, constatou-se que a isquemia ocorrida no músculo esquelético pelo exercício intenso induz acúmulo de AMP, ADP, IMP e hipoxantina nesse tecido sem ocorrer produção concomitante de urato (período de isquemia). Entretanto, observou-se seu acúmulo durante a reperfusão muscular após o término do exercício, mostrando que a xantina oxidase tornou-se ativa nesse momento (período de reperfusão).

Demonstrou-se ainda que músculos em que predominam as fibras musculares do tipo II são mais susceptíveis aos danos promovidos pela reperfusão do que aqueles ricos em fibras do tipo I. Ambos, hipoxantina e urato, encontram-se em concentrações elevadas na urina após o exercício intenso. Alguns pesquisadores demonstraram que o exercício físico intenso aumenta a concentração plasmática de hipoxantina. Posteriormente, mostraram que o acúmulo de urato sanguíneo apresenta grande correlação com as concentrações de hipoxantina, indicando que a xantina desidrogenase dos tecidos de humanos é convertida na forma de oxidase durante o exercício.

Fibras glicolíticas de contração rápida apresentam alta atividade de AMP desaminase, relativamente às fibras glicolíticas oxidativas, que apresentam maior atividade dessa enzima do que as fibras oxidativas de contração lenta. Portanto, o acúmulo de NH_3 no músculo de animais submetidos ao exercício intenso ou à estimulação elétrica é maior na fibra rápida e glicolítica do que na lenta e oxidativa.

NH_3 E EXERCÍCIO FÍSICO

No repouso a concentração de amônia no sangue é quatro vezes maior do que no plasma, e no músculo em repouso, sua concentração é cinco vezes maior do que no plasma, mas menor do que no eritrócito. Durante o exercício, a amônia é produzida e liberada do músculo esquelético com aumento simultâneo nos fluidos corporais. O suor apresenta a maior concentração de amônia e, durante o exercício em baixas temperaturas, a amônia no suor pode aumentar para mais de 10 mmol/l, que é quase 100 vezes maior que no plasma.

As diferenças de concentrações da amônia nos fluidos corporais são o reflexo das suas diferenças nas concentrações de H^+ . A razão para isso é que a permeabilidade da membrana é maior para moléculas não carregadas eletricamente, como é o caso da amônia (NH_3) relativamente ao íon amônio (NH_4^+). Contudo, no pH fisiológico, mais de 90% da amônia está presente na forma NH_4^+ (pH = 9,25), mas por causa das diferenças na permeabilidade das duas formas, o transporte transmembranar é considerado mais significativo para a forma NH_3 . Portanto, a formação de amônia por desaminação do AMP ou outros processos corresponde ao consumo de prótons ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$) e pode interferir no equilíbrio ácido-básico sanguíneo. Entretanto, durante o exercício intenso, o acúmulo muscular de amônia corresponde somente a 3% do H^+ liberado em virtude da formação de ácido láctico; ou seja, nesse caso sua importância no controle do pH de fluidos corporais é baixa.

No músculo esquelético, a amônia pode ser formada por reações catalisadas pela AMP desaminase e glutamato desidrogenase. Pode também ser formada pela glutaminase, em que a glutamina é transformada em glutamato e amônia. Esse processo é importante nos rins, no fígado e nos intestinos. Porém, como a glutaminase não está presente no músculo esquelético; esse processo deve ser excluído como mecanismo de formação de amônia muscular. A atividade da glutamato desidrogenase *in vitro* é muito menor que a da AMP desaminase, sendo, portanto, pouco importante para sustentar a alta velocidade de formação muscular de amônia durante o exercício intenso. Sua importância parece ser mais relevante para explicar a formação de amônia no exercício prolongado. De fato, estudos recentes demonstraram que há formação de amônia muscular no exercício prolongado moderado.

A reação catalisada pela AMP desaminase é a mais conhecida fonte de NH_3 no músculo esquelético. Esta é uma enzima altamente controlada e praticamente inativa no músculo em repouso, mas torna-se muito ativa durante a contração intensa, principalmente quando se instala no tecido muscular desbalanço energético (gasto maior que reposição de ATP).

Os fatores que interferem no controle da atividade da AMP desaminase no músculo em atividade *in vivo* são:

- mudanças na concentração do seu substrato, uma vez que a concentração de AMP disponível no tecido muscular é bem abaixo do seu K_m (constante de Michaelis-Menten);
- ativação alostérica por ADP aumentado durante a atividade muscular;
- ativação por diminuição no pH;
- ativação por ligação da AMP desaminase-miosina, principalmente em baixas concentrações de AMP.

Como já abordado, a AMP desaminase encontra-se em maior concentração na fibra muscular de contração rápida, sendo esse o fator explicativo para a maior presença de IMP nesse tipo de fibra muscular relativamente às demais. Além disso, a acidose metabólica provocada na fibra de contração rápida durante o exercício intenso ativa-a mais significativamente nesse tipo de fibra. Assim, a amônia produzida no exercício intenso é creditada à reação catalisada por essa enzima. De fato, o acúmulo de amônia não é observado na fase de transição durante o exercício de curta duração leve para o prolongado moderado. Em vez disso, a produção de amônia no músculo em ação ocorre quando o exercício aumenta muito sua intensidade. Ou seja, apesar de ocorrerem diferenças individuais, normalmente o acúmulo de amônia muscular durante o exercício ocorre em torno de 70% a 80% do $VO_{2\text{máx}}$ e aumenta progressivamente em paralelo com o incremento na sua intensidade.

Os fatores envolvidos na produção aumentada de amônia no exercício intenso não são totalmente conhecidos, mas o desequilíbrio na produção e no consumo de energia é fundamental. Portanto, durante o exercício moderado, a demanda energética sendo baixa, a produção de amônia pode ser aumentada se o tecido muscular perde a capacidade de gerar energia eficientemente por processos oxidativos, como queda nos estoques de glicogênio teciduais.

No exercício prolongado mantido na intensidade de 70% a 80% do $VO_{2\text{máx}}$, a concentração sanguínea de amônia eleva-se. Nesse caso, duas fontes de amônia podem contribuir:

- reação catalisada pela AMP desaminase;
- reação catalisada pela glutamato desidrogenase que envolve desaminação do glutamato.

Em algumas condições experimentais envolvendo exercício prolongado como:

- hipóxia;

- depleção do glicogênio muscular;
- uso de β -bloqueadores;
- estresse por calor, todas promoveram produção exagerada de amônia detectada no plasma.

Além disso, há evidências de que a alta concentração plasmática de amônia pode afetar o sistema nervoso e causar distúrbios neurológicos, levando à fadiga central durante o exercício intenso.

FADIGA E EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO

Fadiga é a diminuição no desempenho físico, frequentemente observada na perda da capacidade de manter ou desenvolver força ou potência muscular. Deve ser observado que essa definição não inclui exercícios prolongados em que outros fatores como desidratação, depleção do glicogênio muscular e hepático, hipoglicemia, entre outros, também estão envolvidos. Além disso, tanto processos centrais (sistema nervoso central e periférico) como periféricos (processos metabólicos) parecem estar envolvidos no seu desenvolvimento. Contudo, apesar de os primeiros fatores também contribuírem no desenvolvimento da fadiga, os processos periféricos são os mais estudados.

Os possíveis sítios da fadiga durante o exercício físico intenso são:

- sinal excitatório de centros motores superiores;
- sinal excitatório de motoneurônios inferiores;
- excitabilidade de motoneurônios;
- transmissão neuromuscular;
- excitabilidade do sarcolema;
- acoplamento excitação-contração;
- mecanismo de contração;
- suprimento energético muscular e acúmulo de metabólitos.

Neste capítulo abordaremos em particular o último item, mais precisamente pelo papel do ATP e PCr no desenvolvimento da fadiga. Outros fatores serão discutidos ao longo do livro.

Uma vez que o ATP é a fonte direta de energia para a atividade muscular e ATPases dependentes de ATP, sua depleção muscular pelo exercício físico pode ser um fator causativo da fadiga. Entretanto, as fibras musculares apresentam vários processos responsáveis pela ressíntese de ATP (fosforilação oxidativa, glicólise e o sistema da creatina quinase e adenilato quinase) que impedem que a queda na sua concentração

intracelular atinja valores abaixo de 60% da concentração inicial. Isso ocorre mesmo que a força muscular decline mais de 80%.

Há a possibilidade de que a concentração de ATP no meio intracelular seja compartimentalizada. Isso pode favorecer a diminuição na energia livre próximo aos processos consumidores desta, como o mecanismo de contração muscular. Contudo, alguns estudos mostraram que a fadiga não é causada pela insuficiência de ATP. De fato, foi demonstrado que músculos fatigados de rãs ainda contêm 70% do seu ATP inicial e podem desenvolver tensão extra quando tratados com cafeína. Esses músculos ainda depletam 50% do ATP restante. Além disso, quando a glicólise é inibida com iodoacetato, o músculo esquelético hidrolisa mais de 70% do ATP celular.

Comprovou-se também que não há correlação entre ATP e força em músculos de rãs, ratos e humanos. Da mesma maneira, verificou-se que nos primeiros minutos do exercício intenso, ou não, ocorre depleção de ATP na mesma velocidade. Em contrapartida, constatou-se que a fibra muscular em repouso promove liberação de aproximadamente 55 kJ/mol de energia contida no ATP, que é a mesma requerida pela Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático. Portanto, a queda um pouco mais acentuada na energia livre disponível no citosol durante o exercício físico pode prejudicar o trabalho de controle do Ca^{2+} citosólico e comprometer o processo de contração muscular.

Outra possibilidade é que a atividade contrátil promove aumento no Pi e ADP estequiometricamente com a queda na PCr, e ambos estão correlacionados de modo significativo com o desenvolvimento da fadiga. Contudo, o fato de que a reação catalisada pela creatina quinase mantém o ATP celular e previne o aumento no ADP não é totalmente aceito. Na verdade, durante o exercício intenso, a PCr declina rapidamente e ocorre aumento paralelo no ADP, sobretudo próximo a regiões que utilizam ATP mais intensamente. Ressaltamos que a creatina quinase serve para duas funções:

- facilita a difusão do ADP e ATP para regiões de alto consumo ou produção de ATP;
- fornece energia estocada na PCr.

CREATINA E DESEMPENHO FÍSICO

Aproximadamente 95% do conteúdo total de creatina corpórea encontra-se no músculo esquelético; os 5% remanescentes são encontrados principalmente no miocárdio, no cérebro e nos testículos. No músculo esquelético, 40% da creatina encontra-se na forma livre e os 60% restantes são representados pela PCr. Constatou-se que o conteúdo de PCr em fibras do tipo II e I no repouso é de 82,7 e 73 mmol/kg de tecido, respectivamente. Verificou-se também que após 30 segundos de exercício máximo, o conteúdo de PCr em fibras de atividade rápida fica menor se comparado aos de atividade lenta. Todavia, após 60 segundos de recuperação, as fibras lentas recuperam-se mais rapidamente, sugerindo que as últimas apresentam mecanismo eficiente de ressíntese de PCr relativamente às rápidas. De fato, como já descrito, há evidências de que a síntese de PCr depende do metabolismo oxidativo, que é maior nas fibras do tipo I.

Há poucas evidências sobre o efeito do treinamento (força, velocidade ou potência aeróbia) no conteúdo de PCr muscular.

Esses dados sugerem que as fibras rápidas são mais ricas em PCr do que as lentas e que o treinamento pode elevar ainda mais seu valor nas primeiras fibras. Apesar da controvérsia, estudos recentes utilizando RMN não detectaram diferenças significativas no conteúdo de PCr após o treinamento, em comparação com o estado pré-treino. Constatou-se que o desempenho físico é elevado durante repetidas sessões de exercício máximo associadas à ingestão de 20 g/dia por cinco dias de creatina. Outro dado foi a redução na concentração plasmática de amônia, que foi confirmado em vários outros estudos. Além disso, verificou-se queda tanto na amônia como na hipoxantina durante o exercício precedido de consumo de creatina.

Esses dados mostram que a ingestão de creatina promove melhora na capacidade do músculo em manter a ressíntese de ATP durante o exercício físico, porque tanto a amônia como a hipoxantina são marcadores metabólicos da perda de nucleotídeos de adenina durante o exercício físico.

Embora o efeito da suplementação com creatina e estresse oxidativo durante o exercício intenso não tenha sido ainda estudado de forma sistemática, é possível especular que a menor produção de hipoxantina em decorrência desse procedimento pode reduzir seu catabolismo em xantina e urato, com menor produção paralela de superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxil. Portanto, é possível que o consumo adicional de creatina previamente à realização do exercício intenso pode servir como antioxidante indireto. Essa possibilidade foi investigada por nosso grupo em praticantes de treinamento de força. Os dados mostram que o índice de peroxidação lipídica baseado na quimioluminescência urinária é menor em praticantes de treinamento de força suplementados com creatina, relativamente aos praticantes não suplementados. O estresse oxidativo será abordado em outro capítulo deste livro.

METABOLISMO ANAERÓBIO ALÁCTICO E ASPECTOS RACIAIS

Embora alguns estudiosos reconheçam a inexistência de raças em termos biológicos, alguns grupos de seres humanos apresentam características singulares quanto ao seu metabolismo celular. Afro-americanos, por exemplo, representam grande porcentagem dos participantes em esportes que necessitam de curtos períodos de execução (velocidade, saltos, agilidade e mudanças de direção). De fato, quando se examinam movimentos que envolvem a porção superior do corpo, representam apenas 2% do total de campeões masculinos e femininos em modalidades como os arremessos no atletismo. Entretanto,

quando se compara a potência de membros inferiores entre os grupos afro-americanos e americanos caucasoides, estes apresentam relações similares, mas para a força, a tendência é maior entre os primeiros.

Quando se avalia a relação força-potência, não há diferenças raciais, mas a relação é diferente dependendo da localização do grupo muscular. Apesar de haver diferenças na estatura, a estrutura muscular é independente de fatores raciais. Ou seja, negros não apresentam mais sarcômeros em seus músculos do que outros indivíduos.

Há muitos dados sobre grande força e potência dos músculos dos membros inferiores de afro-americanos e, em contrapartida, dados sobre a superioridade nessas variáveis nos membros superiores de americanos caucasoides.

Afro-americanos sedentários originários da África Central e Ocidental apresentam grande porcentagem de fibras do tipo II e alta capacidade metabólica anaeróbica no vasto lateral, relativamente aos caucasianos sedentários. Em teste realizado em músculos dos membros inferiores, observou-se que afro-americanos sedentários apresentam menor capacidade oxidativa nas fibras musculares em comparação com caucasianos.

Baixo pH intramuscular e alta capacidade muscular para utilizar PCr durante o exercício são indícios de grande proporção de fibras do tipo II no músculo esquelético. Em contrapartida, atletas treinados aerobiamente comparados a não atletas são caracterizados por alto pH no repouso e em igual intensidade relativa de exercício.

Afro-americanos apresentam menor pH intramuscular no repouso e durante a atividade muscular intensa. Demonstram, ainda, alta relação Pi/PCr durante o exercício em *steady state*. Portanto, afro-americanos utilizam mais a via anaeróbica de produção de ATP e menos a via aeróbica em comparação com caucasianos. Além disso, a relação PFK-I (glicólise)/ α -cetoglutarato desidrogenase (ciclo de Krebs) é alta em afro-americanos, indicando que CHO parece ser o substrato energético preferido durante o exercício físico.

A alta razão na relação Pi/PCr observada durante o exercício em *steady state* praticado por afro-americanos pode indicar redução na capacidade mitocondrial na regeneração aeróbica do ATP. De fato, a razão Pi/PCr é inversamente proporcional à atividade da citrato sintase (ciclo de Krebs), e caucasianos apresentam mais dessa enzima por grama de tecido muscular do que afro-americanos. Esse fato dirige a produção de energia mais para a via aeróbica em músculos de caucasianos. A menor razão na relação Pi/PCr em músculos de caucasianos durante o exercício significa maior produção de energia por processos aeróbio-oxidativos. Além disso, afro-americanos homens, semelhantes a caucasianos em relação à idade, ao nível de atividade física e ao índice de massa magra, demonstram menor $\dot{V}O_2$ de pico durante o exercício envolvendo membros superiores. Ou seja, a produção de energia por processos oxidativos é menos eficiente

nesses indivíduos. Em compensação, observa-se neles menos diferença nas fibras musculares e na densidade capilar quando apresentam igual capacidade aeróbia.

Metabolismo anaeróbico láctico

Como o músculo rico em fibras musculares do tipo II é o mais utilizado em atividades intensas de curta duração e apresenta baixo fluxo sanguíneo, o resultado é um sistema pouco eficiente no transporte de O_2 e substratos (glicose e ácidos graxos), fazendo que o músculo funcione como um sistema fechado durante o exercício físico intenso.

Exercícios físicos realizados em um curto espaço de tempo e em grande intensidade podem ser mantidos apenas com a energia disponível no ATP e nos estoques de PCr. Contudo, como visto no Capítulo 3, a glicólise precisará ser ativada se o exercício se estender por mais algum tempo. Na verdade, há muitas evidências de que ambos os processos (degradação de PCr e ativação das vias glicolítica e glicogenolítica) ocorrem rapidamente no início do exercício. Ou seja, a regeneração de ATP necessária para sustentar o exercício intenso de curta duração é efetuada a expensas da PCr e do glicogênio musculares. A regeneração de ATP por PCr já foi discutida no Capítulo 3; neste e no próximo abordaremos o papel do glicogênio muscular na regeneração de ATP.

O catabolismo de glicogênio muscular apresenta vantagens energéticas sobre o de lipídios em razão da:

- grande quantidade de ATP produzida por O_2 consumido;
- alta velocidade de formação de ATP;
- maior velocidade na ativação do catabolismo de carboidratos (CHO).

CARBOIDRATOS E EXERCÍCIO FÍSICO

Os carboidratos (CHO) são a principal fonte de energia durante o exercício físico intenso e são armazenados como glicogênio (Figura 4.1) no músculo e no fígado. A glicose livre encontra-se em pequena quantidade, sobretudo no fluido extracelular, correspondendo a menos de 5% do total de CHO presente no corpo. A energia química estocada no glicogênio é liberada pela sua degradação por um processo metabólico complexo envolvendo a glicogenólise, a glicólise, a redução citosólica do piruvato a lactato pela LDH-M ou sua oxidação mitocondrial a acetil-CoA pelo piruvato desidrogenase.

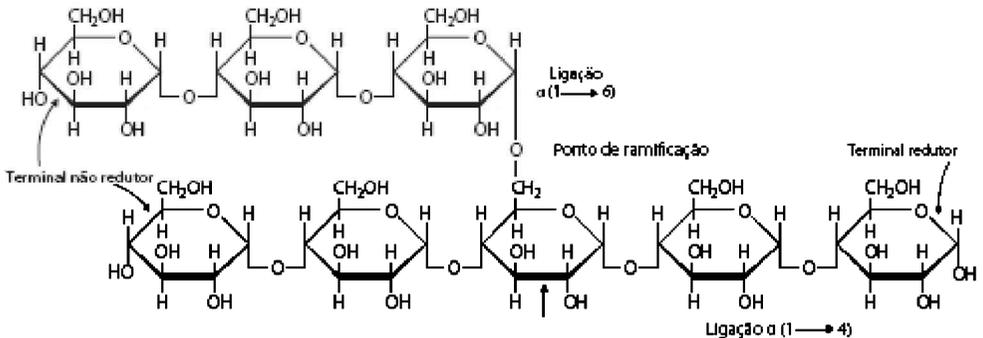


FIGURA 4.1 – Molécula de glicogênio. Estrutura geral e detalhes da molécula de glicogênio, mostrando um ponto de ramificação. A estrutura linear é resultante da ligação α -1,4 entre as moléculas de glicose, e as ramificações surgem nos pontos de ligação α -1,6.

Fonte: Voet, Voet e Pratt (2002).

A quantidade de energia estocada por grama de glicogênio corporal é muito baixa comparada com a estocada nos lipídios corporais.

Em comparação à oxidação lipídica intracelular, a degradação de CHO até lactato (glicólise anaeróbica) pode produzir energia rapidamente para a contração muscular por curtos períodos de tempo. Ou seja, durante condições de utilização rápida de ATP, ou quando a circulação sanguínea está obstruída, a via de degradação anaeróbica do glicogênio muscular é a preferida. O fígado apresenta a maior concentração de glicogênio do corpo (aproximadamente 250 mmol/kg). Contudo, como sua massa muscular total é superior à hepática, o primeiro apresenta a maior quantidade de glicogênio estocada do corpo.

Triacilgliceróis são os substratos preferidos para produção de energia no repouso e no

exercício na intensidade próxima a 50% do VO_2 máx. Entretanto, alguns aspectos quanto a essas afirmações sofreram profundas mudanças atualmente, que serão discutidos ao longo deste capítulo.

Ao contrário dos lipídios, os CHO são estocados com H_2O (2,7 g de H_2O por g de glicogênio). Considerando-se tal peso extra que é conduzido com essa fonte energética, mais o fato de que lipídios apresentam grande quantidade de energia em comparação com CHO, o reino animal adaptou-se quanto à sua capacidade de estocar pequenas quantidades de CHO e grandes de lipídios nos tecidos e órgãos. Além disso, a utilização de ambos restringe-se a situações específicas, com o primeiro sendo mais importante em atividades de curta duração em alta intensidade, e o segundo, em atividades prolongadas em baixa intensidade.

Como já comentado nos capítulos anteriores, o músculo esquelético apresenta capacidade única para modificar seu metabolismo dependendo das exigências energéticas impostas. Por exemplo, a transição do repouso para o exercício físico envolve aumento drástico na demanda energética, e, durante o exercício físico máximo, a utilização de ATP pode provocar sua depleção de, aproximadamente, 2 a 3 segundos. Para manter a concentração de ATP constante ou próxima do normal, a velocidade de sua utilização deve-se equilibrar com sua regeneração. Isso ocorre por mecanismos de *feedback*. De fato, as vias glicolítica e glicogenolítica são importantes quanto a isso, porque apresentam controle fino de suas funções, sobretudo nas atividades das enzimas GP (glicogenólise) e PFK-I (glicólise).

SUPRIMENTO DE ATP PELA VIA GLICOLÍTICA

A via glicolítica sempre foi considerada um sistema de suprimento de substratos para a fosforilação oxidativa, principalmente de acetil-CoA pela oxidação de piruvato. Posteriormente, a acetil-CoA é catabolizada pelo ciclo de Krebs (Figura 4.2) com seus elétrons sendo transferidos pela cadeia respiratória e utilizados pela fosforilação oxidativa na síntese de ATP. Nesse caso, a glicólise deve ser ativada quando a produção mitocondrial de ATP é inadequada para satisfazer as demandas energéticas de órgãos e tecidos. Esse efeito imposto pela demanda energética induzida pelo exercício físico pode depletar rapidamente o glicogênio muscular no exercício intenso e lentamente no moderado.

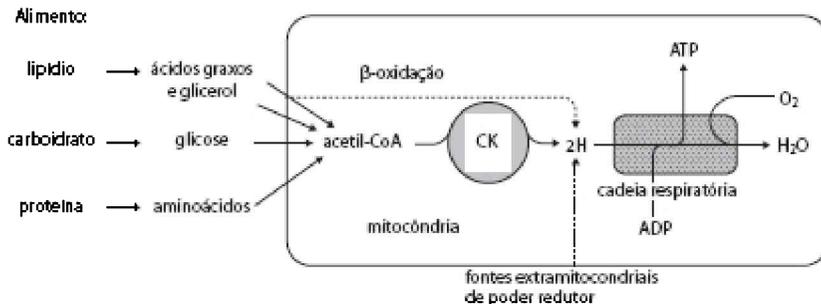


FIGURA 4.2 – Os lipídios e CHO, principalmente, abastecem o ciclo de Krebs com acetil-CoA,

que é oxidada, fornecendo poder redutor na forma de NADH e FADH. Seus hidrogênios são transportados pela cadeia respiratória, com síntese paralela de ATP pela fosforilação oxidativa. Na cadeia respiratória ocorre consumo de NADH e FADH também produzidos na β -oxidação e glicólise aeróbia. A fosforilação oxidativa envolve a formação de ATP durante o transporte de elétrons. O piruvato produzido na via glicolítica é reduzido a lactato quando este é produzido em quantidades superiores à sua utilização pelo ciclo de Krebs. O importante, no caso da glicólise anaeróbia, é a reciclagem do NADH que é produzido e consumido na própria via glicolítica.

A ativação da glicólise durante o exercício ocorre nas seguintes situações:

- condições inadequadas de suprimento energético pela fosforilação oxidativa. Isso pode ocorrer em situações de ativação intensa de fibras musculares durante o exercício intenso (próximo ou acima do $VO_{2\text{máx}}$). É claro que esse nível de utilização de ATP pela fibra muscular durante o exercício depende do tipo de fibra envolvido, sobretudo quanto ao seu conteúdo mitocondrial, estado de treinamento etc. Isso também pode ocorrer quando funções fisiológicas são alteradas em virtude de modificações orgânicas impostas ao organismo, que resultam em desvios no fluxo sanguíneo de alguns órgãos para outros;
- alguns experimentos demonstraram que durante os 30 segundos iniciais de um exercício intenso equivalente a 130% do $VO_{2\text{máx}}$ com duração de 192 segundos, a produção de ATP pela glicólise anaeróbia contribui com aproximadamente 80% do total de ATP regenerado. Esse valor declina para 45% entre 60 e 90 segundos de exercício, que é acompanhado de incremento na fosforilação oxidativa. Portanto, a contribuição relativa de processos anaeróbios na formação de ATP durante a contração muscular intensa depende da duração do exercício, principalmente porque o tempo de ativação dos diferentes tipos de vias metabólicas varia significativamente;
- condições de utilização energética brusca, como ocorre na fase de transição do repouso absoluto para o exercício intenso. Nesse caso, a demanda de ATP muda quase que instantaneamente (ordem de milissegundos), mas a fosforilação oxidativa demora muito para ser ativada. De fato, a ativação do consumo de O_2 parece estar diretamente relacionada com o estado da fosforilação citosólica, apresentando, portanto, um longo tempo de resposta. Em estimulações musculares *in situ*, valores de $t_{1/2}$ próximos a 15 segundos já foram descritos. Em humanos, os valores variaram entre 18 e 30 segundos, e o tempo para a ativação da glicólise é bem menor. Além disso, a ativação de algumas enzimas glicolíticas ocorre próximo a milissegundos, porque elas respondem a sinais relacionados à própria contração muscular de forma independente de fatores energéticos. Por exemplo, muitos estudos demonstraram acúmulo significativo de lactato em todas as fibras musculares em 15 segundos de atividade. As fibras vermelhas de músculos de cães demonstraram fluxo de 10 μmols de lactato/g/min nos primeiros 5 segundos de estimulação submáxima.

Essas condições de exercício físico necessitam da glicólise para suprir o ATP requerido. Porém, a glicólise também pode exercer papel importante quando o ritmo do exercício permite que a fosforilação oxidativa funcione normalmente. Nesse caso, a glicólise é necessária para a produção aeróbia de ATP pela mitocôndria (glicólise aeróbia). A glicólise pode servir a esse propósito por meio da produção de piruvato, que é uma fonte importante de intermediários do ciclo de Krebs.

PROPRIEDADES DO GLICOGENIO E ENZIMAS ENVOLVIDAS

O glicogênio é um polímero de glicose que no músculo esquelético apresenta aproximadamente 10.000 resíduos de glicose unidos por ligações α -1,4 (93%) e α -1,6 (7%), denominadas ligações glicosídicas. As partículas de glicogênio apresentam diâmetro entre 15 e 50 nm, que são visíveis por microscopia eletrônica. A partícula de glicogênio contém, além do glicogênio, proteínas ligadas covalentemente. Entre estas, a glicogenina é uma das principais enzimas envolvidas na síntese de glicogênio. De fato, sua quantidade determina o número de partículas de glicogênio e é, portanto, de fundamental importância na determinação do conteúdo de glicogênio tecidual.

A maior parte das partículas de glicogênio está localizada próximo ao retículo sarcoplasmático ligadas à sua membrana, e há evidências de que as proteínas que formam complexo com o glicogênio, nessa região, são controladas pelo fluxo de Ca^{2+} desse retículo. Outras partículas de glicogênio são encontradas próximo ao sarcolema e no espaço intramiofibrilar. Certamente, esses glicogênios são utilizados diferenciadamente, dependendo do tipo de exercício físico praticado. Além disso, a interação proteica com o glicogênio muscular modifica a cinética e a sensibilidade dessas proteínas aos agentes controladores de suas atividades.

A degradação do glicogênio é catalisada por duas enzimas em paralelo: a glicogênio fosforilase (GP) transfere um resíduo de glicose para o Pi, formando glicose-1-fosfato (G1P), e a enzima desramificadora, ou amilo-1,6-glicosidase, que é bifuncional (oligoglucano transferase e clivagem de ligações 1,6-glicosídicas expostas), forma glicose livre.

Uma vez que aproximadamente 7% das ligações entre unidades glicosídicas são do tipo α -1,6, 7% do glicogênio muscular, ele é, teoricamente, liberado como glicose. Entretanto, há evidências contra a liberação de glicose no início de sua degradação (sem a ativação da enzima desramificadora). Isso pode ser explicado pelo fato de que normalmente 50% dos resíduos de glicose estão fora das ramificações e podem ser degradados sem ativação da enzima desramificadora (Figura 4.3).

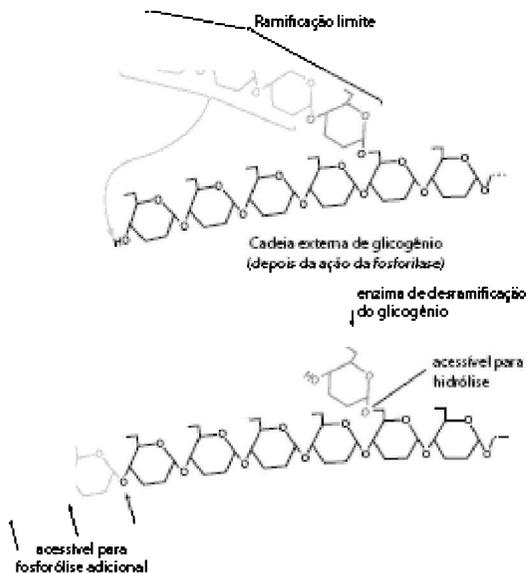


FIGURA 4.3 – A enzima de desramificação do glicogênio atua como uma $\alpha(1\rightarrow4)$ transglicosidase (glicosiltransferase) pela transferência de uma unidade trissacarídica com ligação $\alpha(1\rightarrow4)$ de uma ramificação limite do glicogênio para uma extremidade não redutora de outra ramificação. A ligação $\alpha(1\rightarrow6)$, que liga o resíduo glicosil restante à cadeia principal, é hidrolisada (não fosforilada) pela mesma enzima de desramificação, produzindo glicose livre e glicogênio não ramificado.

Fonte: modificado de Voet, Voet e Pratt (2002).

A síntese de glicogênio a partir de G1P é catalisada por duas enzimas em série: UDP-glicose pirofosforilase e glicogênio sintase (GS), esta considerada a enzima limitante do processo.

Tanto UDP-glicose pirofosforilase como GS apresentam-se em formas interconversíveis, sendo reguladas por fosforilação/desfosforilação. As duas formas exibem cinéticas diferentes e com grande complexidade. A estrutura ramificada do glicogênio deve-se à atividade da enzima de ramificação que atua na molécula de glicogênio quando esta atinge certo tamanho. Essa enzima é importante nesse processo, porque a enzima glicogênio sintase forma somente ligações α -1,4. A enzima de ramificação é diferente da enzima de desramificação e forma ligações α -1,6 na molécula de glicogênio.

A enzima GP é geradora de fluxo, sendo o ponto que limita a glicogenólise. A demonstração de que essa enzima apresenta-se em duas formas interconversíveis promoveu enorme interesse pelo estudo do seu mecanismo de controle. Essa enzima exibe comportamento cinético clássico, ou seja, é regulada por substrato, modulação alostérica e modificações covalentes (fosforilação).

Há três tipos básicos de processos envolvidos no controle da enzima GP:

- interconversão entre as formas não fosforilada (menos ativa, denominada forma b – GPb) e fosforilada (mais ativa, denominada forma a – GPa);
- controle por mudanças na oferta de substratos;
- controle alostérico (papel do Ca^{2+}).

A GP foi uma das primeiras enzimas a demonstrar ativação por 2º mensageiro, com ocorrência de fosforilação. Nesse caso, o processo de interconversão da forma (b) para a forma (a) inicia-se com a adrenalina aumentando a concentração intracelular de AMP cíclico (AMPC), que ativa a proteína quinase dependente desse mensageiro (Figura 4.4). Essa enzima, por sua vez, fosforila a fosforilase quinase (b), transformando-a na forma (a) (Figura 4.5). A fosforilase quinase (a) fosforila a GPb em apenas um sítio resultando na GPa. Tanto a fosforilase quinase (a) como a (b) são ativadas pelo Ca^{2+} , mas com diferentes sensibilidades. A fosforilase quinase (a) é ativa na concentração de Ca^{2+} presente no músculo em repouso, e a fosforilase quinase (b) necessita de altas concentrações similares às encontradas durante a contração muscular.

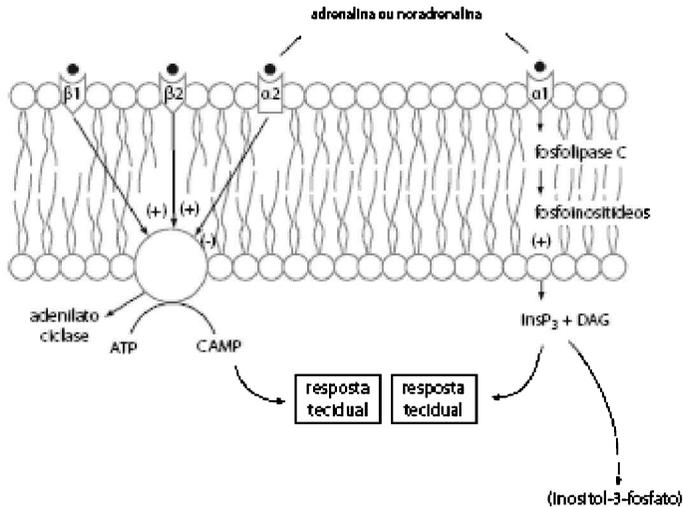


FIGURA 4.4 – Processo de formação de AMPC. Uma resposta celular é a ativação da glicogênio fosforilase por meio da ativação prévia da proteína quinase dependente de AMPC.

Fonte: Randall, Burggren e French (1997).

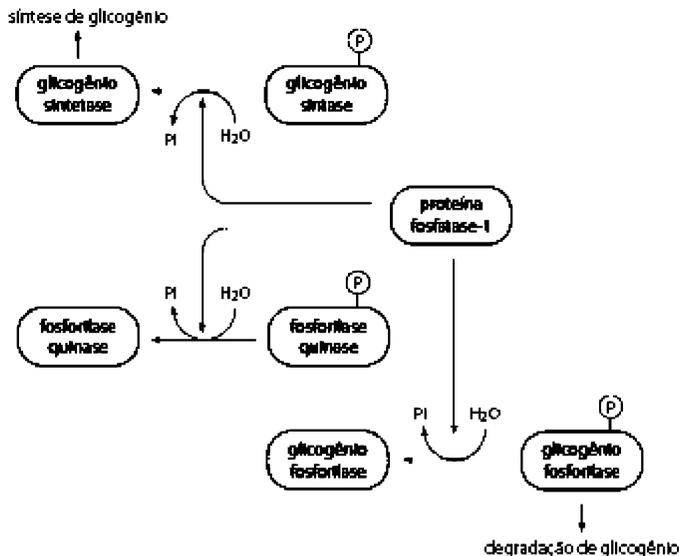


FIGURA 4.5 – Ativação da glicogênio fosforilase. A conversão da glicogênio fosforilase (b) em glicogênio fosforilase (a) ocorre por meio de fosforilação catalisada pela fosforilase quinase, que é, por sua vez, ativada por fosforilação catalisada pela proteína quinase dependente de AMPc. A proteína fosfatase-1, ao desfosforilar a glicogênio fosforilase, transforma-a em fosforilase (b) (menos ativa). Isso impede a degradação do glicogênio. E, ao contrário, quando desfosforila a glicogênio sintase, ativa-a. Além disso, ao desfosforilar a fosforilase quinase, impede que ocorra ativação da glicogênio fosforilase.

Fonte: modificado de Horton et al. (1993).

A sensibilidade da fosforilase quinase (b) sofre influência do pH, do glicogênio e da troponina; ou seja, o aumento no pH e no glicogênio eleva sua sensibilidade. Lembre-se de que no início do exercício intenso pode haver ligeiro aumento no pH intramuscular pela ação da creatina quinase.

A proteína fosfatase catalisa a desfosforilação da GPa e fosforilase quinase (a) tornando-as menos ativas, que correspondem às formas GPb e fosforilase quinase (b), respectivamente. A fosforilação da proteína fosfatase pela proteína quinase dependente de AMPc inibe-a, enquanto sua fosforilação em outro sítio pela proteína quinase dependente de insulina ativa-a.

A mediação da conversão da fosforilase quinase (b) em fosforilase quinase (a) por AMPc estabelece um elo de ligação entre a adrenalina circulante e a glicogenólise, enquanto a ativação da fosforilase quinase (b) pelo Ca^{2+} une a glicogenólise à contração muscular durante o exercício.

A indução de aumento na atividade da GP pelo exercício é temporária, porque em poucos

segundos volta-se ao estado normal. Os mecanismos regulatórios envolvidos nesse processo durante o exercício não são totalmente compreendidos.

Algumas sugestões incluem:

- liberação da GP da partícula de glicogênio quando o glicogênio é degradado;
- aumento na G6P que interfere na conversão da enzima;
- diminuição no pH que pode reduzir a atividade da fosforilase quinase (b).

Contudo, a atenuação na formação da GP_a é independente da depleção do glicogênio e persiste por 25 minutos após o término do exercício, ao mesmo tempo que a G6P e o pH já estão normalizados. Portanto, fatores adicionais desconhecidos podem estar envolvidos na reversão da GP_a.

A atividade da GP_b é sensível a vários moduladores alostéricos, dos quais o AMP e o IMP são ativadores, e o ADP, ATP e G6P, inibidores.

A GP_b tem atividade dependente da concentração relativa dos seus moduladores alostéricos, e sua sensibilidade a cada um deles é dependente da concentração destes, substratos (Pi e glicogênio) e produto (G1P). Quando a concentração de AMP é alta, a inibição da GP_b por G6P, ATP e ADP não é efetiva e a enzima torna-se ativa. O efeito do AMP parece ser mediado pelo aumento na sensibilidade da GP_b pelo Pi. A GP_a está ativa na ausência de AMP, mas sua atividade é aumentada por pequenas concentrações de AMP e IMP.

A GS encontra-se em duas formas interconversíveis: uma pouco ativa (GS_d) e dependente da concentração de G6P, e uma mais ativa (GS_i), independente de G6P em condições fisiológicas.

Em contraste com a GP, a forma fosforilada da GS (GS_d) é menos ativa. A GS pode ser fosforilada em mais de dez sítios; assim, há possibilidade de várias formas intermediárias da GS. A atividade da GS é normalmente expressa como atividade fracional da GS_i. Ou seja, $GS_i / (GS_i + GS_d)$, em que a GS_i é a atividade na ausência de G6P, e GS_i + GS_d é a atividade na presença de G6P e UDP-glicose saturantes.

A GS e as enzimas de interconversão estão ligadas à partícula de glicogênio formando o complexo proteína-glicogênio. As enzimas envolvidas na interconversão da GS são, em grande parte, as envolvidas na interconversão da GP. Portanto, a fosforilação da GS é catalisada por várias quinases, incluindo a proteína quinase dependente de AMPc e a proteína quinase (b) dependente de Ca²⁺. Além disso, assim como para a GP, a desfosforilação da GS é catalisada pela proteína fosfatase-1, que é ativada pela insulina e inibida pela adrenalina. A GS também pode ser desfosforilada por outras fosfatases além da proteína fosfatase-1.

A porcentagem de GS presente na forma GS_i é inversamente proporcional ao conteúdo de

glicogênio. Ou seja, grande quantidade de glicogênio inibe a desfosforilação da GS e ativa sua fosforilação.

A desfosforilação da GSd para GSi é estimulada por concentrações fisiológicas de G6P. O mecanismo envolvido é a possível ligação da G6P à GSd, com subsequente mudança na conformação da enzima. A GSd é ativada por G6P e seu efeito é aumentar a velocidade máxima da reação ($V_{máx}$), mas há alguns inibidores alostéricos potentes da GSd (ATP, ADP, AMP e UDP), e a enzima é considerada inativa *in vivo* em condições fisiológicas. A forma GSi permanece ativa em concentrações baixas de G6P e seu aumento promove diminuição no seu K_m para a UDP-glicose. Uma vez que a concentração intramuscular de G6P varia entre 0,3 mM no repouso e 3 mM no exercício máximo, é possível que a G6P seja importante fator no controle da atividade da GS *in vivo*.

GLICOGÊNIO E EXERCÍCIO FÍSICO

A atividade máxima da GP é muito superior à da GS (dez vezes maior em músculos de humanos) e, durante o exercício, a fosforilação da GP ativa a glicogenólise, enquanto a fosforilação da GS inibe a síntese de glicogênio.

Os vários fatores envolvidos no controle da utilização do glicogênio muscular durante o exercício promovem resposta adequada ao aumento na demanda energética imposta. O controle é exercido tanto por controle covalente da GS e GP pelo aumento no Ca^{2+} e na adrenalina como por aumento no AMP e Pi. A modulação da resposta glicogenolítica ocorre por concentração de produtos (G6P e ácido láctico via H^+). Além disso, a concentração do glicogênio por si só afeta seu metabolismo. De fato, alta concentração de glicogênio promove degradação e retarda sua síntese. O trabalho muscular aumenta a proporção da forma GP_a e, ao mesmo tempo, a concentração de seu ativador AMP e do seu substrato Pi. Os processos responsáveis pelo aumento na concentração intracelular de AMP e Pi já foram descritos no Capítulo 3.

No início do exercício, ocorre fosforólise do glicogênio a G1P, que se encontra em equilíbrio com a G6P e frutose-6-fosfato (F6P) (Figuras 4.6 e 4.7).

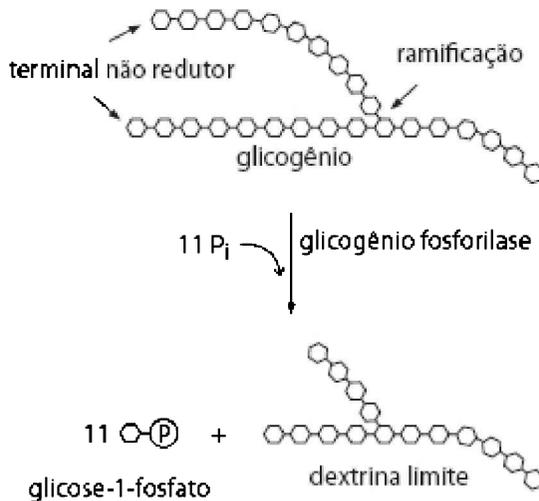


FIGURA 4.6 – Processo de formação de G1P e, posteriormente, de G6P a partir do catabolismo do glicogênio muscular. A glicogênio fosforilase somente atua sobre as ligações α -1,4.

Fonte: modificado de Horton et al. (1993).

A F6P é o substrato da PFK-I, que, por sua vez, é a enzima-chave controladora da via glicolítica. Apesar de controverso, ao contrário da GP, a PFK-I, em músculos de vertebrados, parece não ser regulada por fosforilação/desfosforilação, e o Ca^{2+} parece não exercer efeito sobre a atividade desta ou de qualquer enzima da via glicolítica muscular.

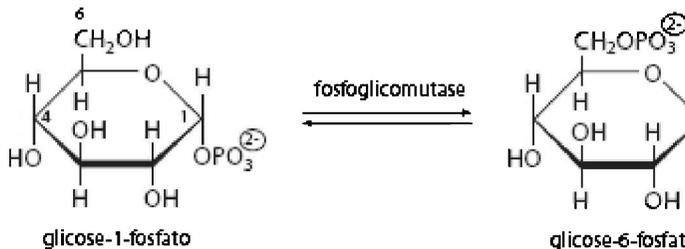


FIGURA 4.7 – Processo de formação de G6P, produzida pela fosforilação da glicose livre e pela degradação do glicogênio. É também um precursor para a síntese de glicogênio e para a via das pentoses.

ENZIMAS DA GLICÓLISE

Há claramente dois pontos de controle por regulação alostérica na degradação do glicogênio: a primeira (GP) já foi descrita e não pertence à glicólise, o segundo é representado

pela PFK-I. As cinéticas das outras enzimas têm propriedades típicas de reações próximas do equilíbrio, porque apresentam $V_{\text{máx}}$ muito alto. A fosfoglicomutase, que catalisa a reação $\text{G1P} \leftrightarrow \text{G6P}$ depende de glicose-1,6-difosfato (G16P) (Figura 4.7). Este último composto parece estar fortemente ligado à enzima e seu papel no controle da glicólise não está bem definido. O ponto de equilíbrio de 17:1 a favor da formação de G6P favorece a manutenção do fluxo glicolítico por meio da enzima GP.

O passo catalisado pela glicose isomerase [$\text{G6P} \leftrightarrow \text{frutose-6-fosfato (F6P)}$] conecta a produção de G6P via glicogenólise, o transporte de glicose circulante e a atividade da hexoquinase que fornece G6P para a via glicolítica a partir da glicose sanguínea transportada para o interior celular.

A PFK-I foi reconhecida há muito tempo como o ponto mais importante de controle da via glicolítica, sendo a primeira enzima alostérica a ser identificada e, portanto, a mais intensamente estudada. Catalisa a reação $\text{F6P} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{frutose-1,6-difosfato (F16P)} + \text{ADP}$. Sua atividade *in vitro* responde a vários ligantes e a enzima ativa é um tetrâmero que se dissocia facilmente em dímeros inativos. O equilíbrio entre o dímero e o tetrâmero depende da protonação da proteína e, portanto, do seu pK. Na ausência de outros moduladores, a enzima apresenta atividade máxima próxima ao pH 8,0, com a atividade reduzindo-se à medida que este diminui. É largamente conhecido que muitos moduladores dessa enzima afetam o equilíbrio entre o dímero e o tetrâmero.

Estudos revelaram que há quatro sítios de interação de seus moduladores por protômero. Um sítio específico para AMP, AMPc e ADP, que é ativador, e apresenta afinidade dependente primariamente de adenina. Portanto, NAD^+ e NADH , NADP^+ e NADPH também podem se ligar a este sítio. Estes últimos não são ativadores, mas bloqueiam o efeito do AMP e do AMPc. A ligação neste sítio pode diminuir a afinidade da enzima pela forma protonada do ATP (ATPH) no seu sítio inibitório, que estabiliza a enzima e diminui seu pK. Portanto, a ligação de AMP, por exemplo, não somente ativa a enzima, mas, também, diminui o efeito inibitório do pH reduzido.

A PFK-I é sensível ao pH, com a forma protonada apresentando pouca atividade, sendo os sítios um e dois os mais sensíveis. Esses dados sugerem que a glicólise não pode funcionar adequadamente em pH próximo ou abaixo de 7,0.

O sítio de ligação do ATPH é inibitório porque promove aumento no pK da enzima, favorecendo a inibição pelo pH menor que 8,0. Além disso, diminui a afinidade por nucleotídeos no sítio ativador. O terceiro sítio é específico a MgATP e o quarto a F6P. A concentração de F6P depende do fluxo glicogenolítico, que determina, por sua vez, o fluxo da via glicolítica independentemente de outros moduladores. O sítio de ligação de citrato e NH_3 não está bem definido. Há evidências de que esses moduladores são efetivos somente na presença de inibição por ATP. Além disso, há evidências de ligação com calmodulina, abrindo a possibilidade de participação do Ca^{2+} na sua modulação.

Com a descoberta de que seus principais moduladores positivos (nucleotídeos de adenina), tanto no músculo cardíaco como no esquelético, são mantidos próximos do normal pela

atividade da creatina quinase, sugeriu-se que seu controle independe desses nucleotídeos em condições fisiológicas. Nesse sentido, aventou-se a possibilidade da participação da frutose-2,6-difosfato (F26P) e G16P. A G16P e F26P são ativadoras da PFK-I, contudo suas importâncias fisiológicas são muito controversas.

Há evidências de que as concentrações musculares de F26P e, provavelmente, de G16P podem ser afetadas por hormônios e neurotransmissores. Portanto, parte dessa controvérsia pode se dever ao fato de que intervenções experimentais, como manipulação do animal, anestesia ou estimulação elétrica, podem interferir no mecanismo controlador e integrador do metabolismo celular. Estudos com rãs em exercício indicaram que desses dois metabólitos controladores da PFK-I, apenas a F26P exerce efeito significativo.

A F26P é um metabólito sinalizador e não um intermediário da glicólise ou de qualquer outra via metabólica. Essa substância foi descrita pela primeira vez por van Schaftingen, em 1980, em estudos com fígado, estabelecendo-se que a F26P é um potente ativador da PFK-I e inibidora da enzima gliconeogênica frutose-1,6-bifosfatase (F16BPase). A F26P é sintetizada e degradada pela enzima bifuncional fosfofrutoquinase-II/frutose-2,6-bifosfatase (PFKII/F26BPase), em que a proteína contém as duas atividades no mesmo polipeptídeo (Figura 4.8).

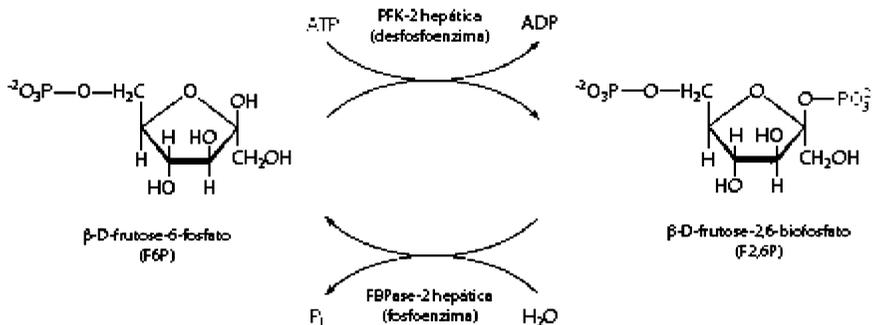


FIGURA 4.8 – Processo de formação de frutose-2,6-bifosfato. As atividades enzimáticas da fosfofrutoquinase-2 (PFK-2) e da frutose-2,6-bifosfatase (FBPase) ocorrem em diferentes domínios da mesma molécula proteica. A desfosforilação da enzima hepática ativa a PFK-2, ao mesmo tempo que inativa a FBPase.

Fonte: modificado de Voet, Voet e Pratt (2000).

A enzima hepática pode ser fosforilada pela proteína quinase dependente de AMPc, principalmente pela ação do glucagon, e atua conseqüentemente como fosfatase específica para a degradação da F26P. Os valores hepáticos de F26P são decisivos para o controle do metabolismo de glicose, favorecendo a glicólise ou a gliconeogênese, a última ocorrendo em baixos valores de F26P. Portanto, apesar de o papel da F26P estar bem estabelecido no fígado, em muitos órgãos e tecidos sua função ainda não está bem-compreendida. Além disso, não há consenso quanto a sua função fisiológica no músculo esquelético.

Em praticamente todos os tecidos estudados de animais, foi encontrado F26P. No músculo gastrocnêmio de ratos estimulado por impulsos elétricos *in situ*, a F26P aumentou duas vezes com a estimulação em baixa intensidade, mas durante o tétano, seu conteúdo não se correlacionou com a concentração de lactato obtida. Em contrapartida, o exercício físico breve (poucos segundos de natação) promove rápido aumento de conteúdo no gastrocnêmio de rãs

(de menos de 0,1 para 2 nmol/g de tecido).

Em músculos não estimulados de ratos, os valores de F26P obtidos foram muito superiores aos encontrados em músculos em repouso de rãs. Outros estudos mostraram aumento rápido de quatro vezes no conteúdo de F26P em músculos de contração rápida de coelhos (quatro vezes em apenas um segundo de estimulação). Esse resultado sugere que a F26P do músculo esquelético é afetada pelo estado fisiológico do animal, isto é, por sinais externos ao músculo como hormônios e neurotransmissores.

O início do acúmulo de lactato muscular é o resultado direto do aumento no fluxo glicolítico, que ocorre para atender ao aumento na demanda energética imposta pelo exercício intenso. Esse aumento no fluxo da via glicolítica acompanha a queda na concentração intracelular de PCr. Descreveu-se que a glicólise pode ser estimulada quando ocorre declínio na concentração de PCr, sugerindo que a PFK-I é parcialmente inibida pela PCr. Portanto, com a queda na concentração de PCr muscular durante o exercício intenso, a PFK-I torna-se menos inibida e a velocidade da glicólise aumenta, produzindo mais ATP nesse tecido nessa condição.

A aldolase catalisa a reação $F16P \leftrightarrow$ di-hidroxiacetona fosfato (DHAP) + gliceraldeído-3-fosfato (GAP). Fato importante é a associação da aldolase com a PFK-I. Contudo, o mecanismo ainda não é conhecido em detalhes. A triosefosfato isomerase catalisa a reação $GAP \leftrightarrow$ DHAP. A triosefosfato isomerase apresenta a maior capacidade catalítica de todas as enzimas da via glicolítica e encontra-se próxima do equilíbrio. A constante de equilíbrio favorece, *in vitro*, 20 vezes a formação de DHAP; *in vivo* este valor pode passar para 16 vezes. A atividade dessas enzimas no músculo esquelético é muito superior ao fluxo da via glicolítica, dessa forma, tem sido sugerida a associação de ambas formando um canal que facilitaria a passagem do produto da primeira, que é substrato da segunda. Além disso, suas associações a estruturas celulares aumentam o fluxo nesse passo da via.

A gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e a fosfoglicerato quinase catalisam, respectivamente, as seguintes reações envolvidas no primeiro passo de formação de ATP na via glicolítica: $GAP + P_i + NAD^+ \leftrightarrow$ 1,3-difosfoglicerato (1,3-DPG) + NADH + H e $1,3-DPG + ADP \leftrightarrow$ 3-fosfoglicerato (3-PG) + ATP.

A fosfoglicerato mutase, enolase e piruvato quinase catalisam respectivamente as seguintes reações: $3-PG \leftrightarrow$ 2-fosfoglicerato (2-PG); $2-PG \leftrightarrow$ 2-fosfoenolpiruvato (2-PEP) e $PEP + ADP \rightarrow$ ATP + piruvato. Dessas enzimas, a mais importante é a piruvato quinase, porque há várias isoformas em diversos órgãos. A forma (L) presente no fígado é ativada pela F16P e inibida pelo ATP e pela alanina. Esses compostos não exercem tal efeito na isoenzima (M1) do músculo esquelético ou cardíaco. Como essa enzima catalisa reação fora do equilíbrio, a presença de quantidades variadas de substrato, ADP e PEP afeta sua atividade.

A lactato desidrogenase (LDH) catalisa a seguinte reação: $piruvato + NADH + H^+ \leftrightarrow$ lactato + NAD^+ . Há várias isoenzimas da LDH e todas são tetrâmeros; o coração e o músculo esquelético apresentam as formas com cinéticas extremas (LDH-C e LDH-M, respectivamente). Apesar de a forma cardíaca ser inibida por piruvato, a forma muscular rapidamente reduz

piruvato a lactato (Figura 4.9).

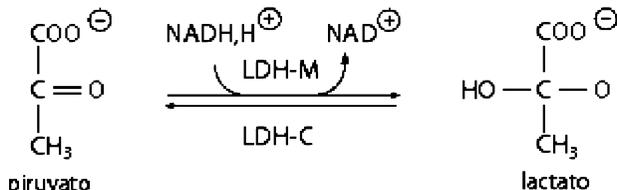


FIGURA 4.9 – Processo de formação e consumo de lactato pela LDH-M e LDH-C, respectivamente. O NADH é produzido na via glicolítica, na reação catalisada pela gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase. Sem esse processo de reoxidação do NADH (em anaerobiose) ou intramitocondrial (em aerobiose), a via glicolítica deixa de funcionar e todo carboidrato passa a não ser usado pela célula.

Fonte: modificado de Horton et al. (1993).

OXIDAÇÃO DO PIRUVATO

Como já comentado, a ativação da contração muscular pelo Ca^{2+} e o acúmulo de produtos de degradação do ATP e PCr (ADP, AMP, IMP, NH_3 e Pi) servem como estimuladores da glicólise e glicogenólise. Contudo, como há dados sobre ativação da glicólise já aos 2 segundos após o início do exercício sem aumento apreciável na concentração de Pi, além de a glicogenólise poder apresentar baixos valores de atividade mesmo com a presença de grande quantidade de Pi e GPa; isso sugere que outros fatores podem estar envolvidos na regulação da glicogenólise *in vivo*.

Durante o exercício isocinético realizado com quatro séries de 30 segundos com 4 segundos de recuperação entre as séries, a velocidade de utilização do glicogênio muscular é substancialmente diminuída na terceira série ($\cong 20\%$ do valor obtido no início), e o trabalho muscular mantido a 60% do valor constatado no início. A explicação possível para esse fato é a ocorrência de utilização do glicogênio muscular de maneira mais eficiente mediante processos oxidativos. Portanto, o declínio na utilização da PCr e na glicogenólise ocorrido na realização desse tipo de exercício pode ser parcialmente compensado pelo aumento na contribuição da ressíntese de ATP por processos oxidativos.

Esses dados mostram que a contribuição dos processos oxidativos na ressíntese do ATP requerido no estágio final do exercício máximo com duração de 30 s é muito importante. Além disso, o acúmulo de lactato declina com exercícios de corridas sucessivas (intermitentes), mesmo que o tempo de recuperação seja estendido para evitar o acúmulo muscular de metabólitos inibidores da glicólise. Dados recentes mostraram que exercícios realizados com as características anteriores promovem aumento no fluxo pela enzima piruvato desidrogenase (PDH), podendo ser o fator responsável pelo declínio verificado na glicólise e pelo aumento no consumo de O_2 nessa condição. Calculou-se que a contribuição do fluxo de piruvato pela PDH durante três séries de exercício máximo por 30 segundos responde respectivamente por 29%, 33% e 63% do total de ATP produzido. Portanto, a reação catalisada por essa enzima é um sítio potencial determinante das contribuições relativas dos processos anaeróbios e aeróbios na produção de ATP durante o exercício intenso (Figura 4.10).

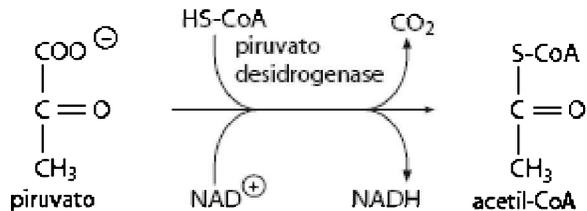


FIGURA 4.10 – Reação catalisada pela piruvato desidrogenase.

Fonte: modificado de Horton et al. (1993).

O complexo da PDH é constituído por três enzimas (piruvato desidrogenase, di-hidrolipoil transacetilase e di-hidrolipoil desidrogenase) que regulam a entrada de CHO via piruvato no ciclo de Krebs. Fatores importantes no controle dessa enzima (sobretudo no início da contração muscular) são a disponibilidade de carnitina livre e a velocidade da fosforilação oxidativa. Na alta velocidade de formação de acetil-CoA pela PDH, ocorre a transferência do grupo acetil da acetil-CoA para a carnitina por intermédio da carnitina acetiltransferase, que mantém a CoA disponível para as funções do ciclo de Krebs.

Estabeleceu-se recentemente em músculos perfundidos de cães que a ativação da PDH no repouso e a resultante acumulação de acetilcarnitina reduzem substancialmente a atividade da via glicolítica durante a contração muscular intensa em condições de fluxo sanguíneo e O_2 arterial controladas. Portanto, a ativação da glicólise parece ser mais o reflexo do retardo na ativação da fosforilação oxidativa do que a ineficiência no transporte de O_2 muscular, mesmo em condições de fluxo sanguíneo limitado. Além disso, demonstrou-se que a regeneração de ATP pela via glicolítica pode ser minimizada durante a transição do repouso para o exercício seguido de ativação da PDH por procedimento químico (tratamento com dicloroacetato). Isso mostra que a demora na ativação da fosforilação oxidativa no início do exercício parece ser mais localizada nas mitocôndrias do que no transporte muscular de O_2 .

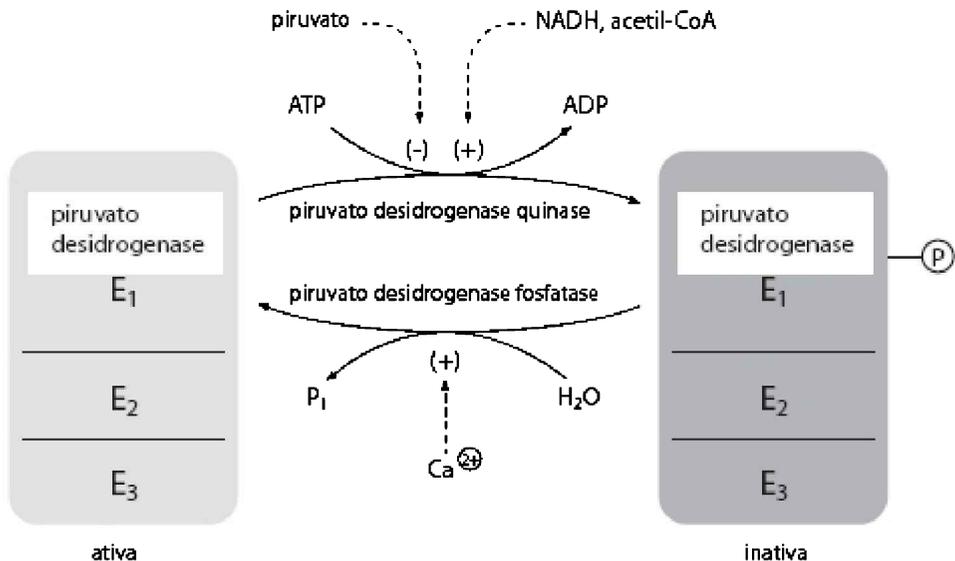


FIGURA 4.11 – Processo de regulação da piruvato desidrogenase E = enzimas do complexo da PDH.

Fonte: modificado de Horton et al (1993).

A queda na razão ADP/ATP, CoA/acetil-CoA e NAD^+/NADH ativa a piruvato desidrogenase quinase, que torna a enzima piruvato desidrogenase inativa. Em contrapartida, aumento nessas razões e na presença de piruvato inativa essa quinase e ativa a piruvato desidrogenase. Além disso, com o aumento na concentração de Ca^{2+} ocorre ativação da piruvato desidrogenase fosfatase, resultando na ativação da piruvato desidrogenase. Portanto, o aumento na concentração de Ca^{2+} e piruvato intramitocondriais no início da contração muscular resulta em ativação rápida da piruvato desidrogenase (Figura 4.11).

CATABOLISMO DE CHO NO REPOUSO E NO EXERCÍCIO

O glicogênio hepático é utilizado principalmente para manter a glicemia. Isso ocorre em razão da presença da enzima glicose-6-fosfatase, que catalisa a conversão de G6P em glicose, da alta quantidade intracelular de glicose similar à encontrada no sangue e da grande capacidade gliconeogênica. Associada a essa função, a quantidade de glicogênio hepático varia ao longo do dia e depende do CHO dietético consumido. Por exemplo, o jejum de 24 horas promove depleção quase total do glicogênio hepático. A manutenção da glicemia, nesse caso, fica a cargo da gliconeogênese e da diminuição da utilização corporal de glicose.

Por causa da grande massa muscular corporal, mais de 80% do total de CHO localiza-se no músculo esquelético.

Ao contrário do fígado, o músculo esquelético não libera glicose no sangue, em consequência da ausência de glicose-6-fosfatase no músculo e da baixa concentração intracelular de glicose relativamente ao sangue. A concentração intramuscular de glicose no músculo relaxado é menor do que 0,3 mM, mas aumenta durante o exercício intenso, principalmente pelo maior consumo de glicose extracelular. Embora tenham sido relatados valores de 2,8 mM de glicose intramuscular, esse valor é muito inferior ao presente no sangue, que é de 4 a 6 mmol/l. Portanto, apesar de uma pequena parte do glicogênio muscular produzir glicose por causa da ação da enzima desramificadora, seu valor liberado para o sangue não tem significado fisiológico.

Músculos ricos em fibras do tipo II tendem a apresentar mais glicogênio que os ricos em fibras do tipo I. Esses valores mostram pequena variação durante o dia, que é largamente influenciada pelo conteúdo de CHO na dieta. Por exemplo, o jejum total por três a quatro dias diminui o glicogênio muscular em 15% e 40%, respectivamente, mas o consumo de CHO no quinto dia restabelece o valor basal. O conteúdo basal de glicogênio muscular de roedores é bem menor que o de humanos e demonstra mais variação diurna. Isto é importante para o controle do metabolismo de CHO, principalmente quanto às extrapolações feitas para humanos com base em estudos com esse tipo de animal.

O acúmulo de lactato muscular é normalmente utilizado como índice de aumento na atividade glicolítica. Em sistemas fechados (oclusão circulatória ou na sustentação da contração isométrica), a velocidade de formação de lactato é próxima à da glicólise, sobretudo quando outros intermediários da glicólise não são importantes, assim como a oxidação do piruvato. Portanto, nessa condição, a velocidade glicolítica e glicogenolítica pode ser estimada pelo acúmulo muscular de lactato, piruvato e G6P. Medidas em humanos demonstraram que a velocidade de formação de lactato muscular e o fluxo glicolítico são linearmente relacionados durante a sustentação da contração isométrica, e a velocidade máxima da glicólise igual a 45 mmol/kg/min.

Já nos sistemas abertos (exercício dinâmico), o grande aumento na glicólise pode ocorrer sem acúmulo de lactato. Por exemplo, durante o exercício a 40% do $\text{VO}_2\text{máx}$, a velocidade de formação de lactato é mínima, mas o fluxo glicolítico aumenta de 20 a 30 vezes em comparação ao repouso, e praticamente todo o piruvato formado é oxidado. O aumento no lactato muscular e sanguíneo é, portanto, um baixo indicador da velocidade da via glicolítica nessa segunda condição. Outra possibilidade de quantificação da atividade glicolítica no exercício dinâmico é a medida do consumo muscular de glicose e de glicogênio.

Para esse propósito, utiliza-se a quantificação da oxidação total de CHO indiretamente pela determinação da velocidade das trocas respiratórias (RER) (discutido no Capítulo 1). Apesar de largamente utilizado para estimar o consumo relativo de CHO e lipídios em condições de *steady state*, isto é, no exercício submáximo em que se observa equilíbrio entre a quantidade de CO_2 formado na mitocôndria e o O_2 inspirado, o procedimento tem fornecido dados controversos durante o exercício muito intenso ou quando o CO_2 expirado é derivado de processos de hiperventilação, quando deveria estar diminuído.

Como já abordado no Capítulo 1, medidas de RER fornecem dados referentes à

contribuição relativa de CHO e lipídios durante o exercício físico, e o primeiro aumenta significativamente em relação ao segundo principalmente quando o exercício eleva sua intensidade. De fato, medidas diretas de amostras de biópsias musculares demonstraram que o glicogênio é o principal substrato utilizado durante esse tipo de exercício. A velocidade de utilização do glicogênio muscular é próxima a 0,6 mmol de unidades glicosídicas/kg/min a 50% do VO_2 máx, e 3,6 mmol de unidades glicosídicas/kg/min a 100% do VO_2 máx, e a maior utilização de CHO durante o exercício intenso propicia elevação na formação de lactato.

Há muito tempo sabe-se que a dieta pobre em CHO, seguida de depleção de glicogênio muscular pelo exercício, resulta em queda no RER e, conseqüentemente, na oxidação de CHO, em comparação com a dieta normal ou rica em CHO. Em estudo sobre esse assunto, a diferença no conteúdo de glicogênio muscular entre os dois membros inferiores foi produzida pela combinação de exercício e dieta pobre em CHO. No exercício submáximo, utilizando-se os dois membros inferiores verificou-se que a perna pobre em glicogênio consumia lactato, enquanto a com alto conteúdo de glicogênio produzia-o. Outros estudos com RER demonstraram grande oxidação de glicogênio na perna normal e menos na perna pobre.

Alguns estudos demonstraram que a GPb é convertida na forma GPa mais acentuadamente em músculos ricos em glicogênio em comparação com os depletados deste.

Concluiu-se que a magnitude dos estoques musculares de glicogênio afeta a utilização de substratos durante o exercício. Esse dado também indica que a velocidade da glicogenólise é controlada por fatores locais e não humorais. Além disso, constatou-se que o aumento no conteúdo de glicogênio muscular favorece sua degradação durante o exercício físico.

Medidas do conteúdo de lactato em dois tipos de fibras de músculos de humanos demonstraram que seu conteúdo é maior no tipo II em comparação com o tipo I, e a maior diferença encontrada foi em torno de 44%. Além disso, altos valores de degradação de glicogênio são descritos para todos os tipos de fibras musculares no exercício muito intenso, mas as fibras do tipo II apresentam alta glicogenólise e maior atividade de GP, sendo esse o fator responsável pela maior velocidade de degradação de glicogênio encontrada nessas fibras. Ou seja, durante o exercício moderado, a depleção do glicogênio é mais acentuada nas fibras do tipo I do que nas do tipo II, mas, no exercício intenso, a depleção é maior nas do tipo II.

A velocidade da glicogenólise no músculo esquelético de humanos obtida durante o exercício máximo é similar à atividade máxima da GP medida *in vitro* em condições ótimas, nesse caso, ambas, GPa e GPb, encontram-se ativas. Em contrapartida, demonstrou-se que a GPa no músculo em repouso representa menos de 5% do total de GP disponível, mas aumenta em mais de 100% com 3 segundos de estimulação tetânica. A conversão de GPb em GPa em músculos de humanos também já foi demonstrada durante o exercício. Além disso, há muitas evidências de que a GPb também se encontra ativa durante o exercício. De fato, dados obtidos com animais deficientes em fosforilase quinase (b) e com baixa atividade de GPa demonstram altos valores de glicogenólise durante o exercício físico.

A atividade contrátil aumenta a concentração intracelular de Pi proporcionalmente ao

consumo de PCr por causa do acoplamento entre a hidrólise de ATP e sua ressíntese pela creatina quinase. O Pi citosólico pode aumentar para 20 mM ou mais durante o exercício e, associado a um pequeno aumento no AMP, pode ser suficiente para ativar a GPa. A queda na PCr e o correspondente aumento no Pi são mantidos durante o exercício em *steady state*. Além disso, são relacionados com o trabalho físico e com a velocidade glicogenolítica. Portanto, o aumento no Pi pode ser o elo entre a hidrólise da PCr e a ativação da glicogenólise, que serve para ajustar o fluxo glicogenolítico à demanda energética imposta.

A GPb é ativada alostericamente pelo AMP. Contudo, a concentração de AMP varia muito pouco e a maior parte é sequestrada pela célula. O IMP também pode ativar essa enzima, e para ativá-la em 50% a concentração necessária é de 5 mM. No repouso, a concentração intramuscular de IMP é muito baixa (0,03 mM), mas aumenta durante o exercício intenso acima de 1 mM. Entretanto, parece que o IMP, por demorar em aumentar sua concentração durante o exercício e levar algum tempo para ser eliminado, pode ser de pouca importância no início do exercício.

Apesar de a transformação da GPb em GPa, o aumento no Pi e a ativação alostérica da GPb serem importantes para se entender como a glicogenólise é controlada durante o exercício, o modelo não responde pelo acoplamento entre a glicogenólise e a contração muscular.

Quanto ao exercício intenso, segue-se recuperação em anaerobiose, a glicólise é imediatamente desativada e a PCr e o Pi são mantidos em baixos e altos valores, respectivamente similares aos obtidos durante o exercício. Mesmo com concentrações elevadas de Pi e AMP, que são estimuladores da GP e PFK-I, o fluxo glicolítico é mantido baixo. Essa anomalia é acentuada quando o exercício é combinado com tratamento com adrenalina, que ativa a GPa.

O paradoxo da transformação da GPa, os altos valores de Pi e o aumento de AMP, mas com baixo fluxo glicogenolítico e glicolítico durante a recuperação em anaerobiose, indicam que algum fator adicional (ou fatores) diretamente relacionado à contração muscular está (estão) envolvido(s) no rápido processo de ativação/desativação dessas duas vias metabólicas. A identidade desses fatores possivelmente controladores da atividade da GP e PFK-I não é conhecida, mas há alguns candidatos. O Ca^{2+} citosólico aumenta rapidamente em paralelo ao início da contração muscular. Entretanto, como a glicogenólise é desativada após a contração, mesmo com a GPa elevada, seu mecanismo regulatório deve ser diferente da conversão da GPb em GPa.

Mudanças no pH podem influenciar a glicogenólise por vários mecanismos. A transformação da GPb em GPa pela contração ou mediada pela adrenalina sofre influências do pH. A conversão da GPa durante a contração é atenuada na acidose e aumentada na alcalose. O efeito do pH sobre a transformação da GP parece ocorrer pela alteração na atividade da fosforilase quinase e adenilciclase. O verdadeiro substrato da GP é a forma HPO_4^{2-} do Pi, e como o H_2PO_4^- apresenta pK de 6,8 e a concentração de substrato e a atividade da GP são sensíveis a mudanças no pH, sua queda reduz a oferta do seu substrato e a atividade da GP, ocorrendo contrariamente aumento no pH. A queda no pH também pode afetar a glicogenólise de modo indireto pela inibição da PFK-I que resulta em aumento na F6P e G6P, e o último inibe alostericamente a GPb e ativa a GSd.

Em alguns estudos no começo do exercício, observou-se aumento no pH de 7,0 para 7,1. Esse efeito pode ser explicado pelo consumo de H^+ na reação da creatina quinase durante a hidrólise da PCr. Entretanto, durante o exercício intenso sustentado, o pH muscular diminui linearmente com o acúmulo de lactato e atinge o valor de 6,5 no ponto de fadiga. Com o auxílio da técnica de RMN, obtiveram-se valores de pH citosólico de 6,0-6,3 nesse ponto. A queda no pH de 7,0 para 6,5 diminui o conteúdo de Pi na forma HPO_4^{2-} em 50% em comparação ao repouso, e o aumento no pH de 7,0 para 7,1 eleva a forma HPO_4^{2-} em 8%.

Pode-se dizer que o aumento no fluxo glicogenolítico durante o exercício é consequência de: a) conversão de GPb em GPa; b) aumento na concentração de substrato (Pi); c) ativação alostérica da GPb e GPa por AMP; e d) ativação por fatores desconhecidos associados ao processo de contração muscular. Há evidências de que a GPb pode estar ativa em alguns casos durante o exercício e que mudanças na concentração celular de AMP, IMP e G6P podem exercer papel alostérico importante no seu controle. Mudanças do pH no começo do exercício é da ordem de 0,1 unidade, e seu efeito estimulatório na glicogenólise é pequeno. Entretanto, a queda no pH citosólico durante o exercício intenso pode exercer papel significativo na inibição da GP e PFK-I.

Como já abordado, a glicólise é ativada logo no começo do exercício físico e contribui significativamente na produção de energia durante o exercício com 10 segundos de duração realizado em alta intensidade. A glicólise pode contribuir com 55% a 75% da produção energética total durante o exercício nessas duração e intensidade. A PFK-I aumenta sua atividade tanto no exercício de velocidade de curta (10 segundos) ou de longa (15 segundos) duração. Da mesma forma, a LDH-M e GP aumentam suas atividades nesse tipo de exercício. O treinamento de velocidade com tempo abaixo de 10 segundos também promove aumento na atividade da PFK-I no músculo esquelético. Apesar de algumas evidências acerca do aumento na capacidade glicogenolítica muscular pelo treinamento com exercício intenso, o significado funcional dessa alteração metabólica permanece questionado.

METABOLISMO DO GLICOGÊNIO MUSCULAR E FADIGA

A importância dos CHO para a realização de exercício prolongado foi demonstrada nos primeiros estudos realizados em que se consumiu grande quantidade de alimentos ricos em CHO entre 3 e 7 dias antes da realização do exercício. Verificou-se que a potência aeróbia aumenta de 2 a 3 vezes em comparação com o consumo de dieta rica em lipídios. Estudos com biópsias musculares desses atletas confirmaram que o fator responsável era o conteúdo aumentado de glicogênio tecidual para os que utilizaram dieta rica em CHO. Posteriormente, verificou-se que a combinação de dieta e exercício promove variação no glicogênio muscular entre 30 a 300 mmols de unidades glicosídicas/kg de músculo, e a potência aeróbia a 75% do $VO_{2máx}$ é linearmente relacionada com o conteúdo de glicogênio muscular.

A supercompensação de glicogênio muscular é largamente usada no esporte em eventos de potência aeróbia (maratona, *cross-country*, ciclismo etc.). Altos valores de glicogênio muscular aumentam a potência aeróbia, mas não melhoram o $VO_{2máx}$ e a capacidade para exercícios intensos de curta duração. Na verdade, o glicogênio muscular extra pode prejudicar o desempenho nessas atividades por causa do peso maior que é carregado. Contudo, no exercício intenso prolongado (75% a 90% do $VO_{2máx}$), o glicogênio muscular é um substrato essencial. Isso é favorecido pela possível diminuição no consumo muscular de glicose no exercício

intenso, que tem inibição possivelmente na reação catalisada pela hexoquinase pelo acúmulo de G6P.

É comum dizer-se que o aumento na oxidação de lipídios poupa o glicogênio e eleva a potência aeróbia. Além disso, o aumento na concentração de ácidos graxos livres circulantes pela dieta rica em lipídios reduz a velocidade da glicogenólise durante o exercício submáximo em humanos. Da mesma forma, o treinamento da potência aeróbia aumenta a capacidade aeróbia muscular e eleva a oxidação de lipídios. O desempenho em eventos prolongados é melhor para indivíduos treinados, e a melhoria é parcialmente em razão da baixa velocidade de depleção no glicogênio muscular. Contudo, a poupança do glicogênio muscular pelo aumento da potência aeróbia pelo seu treinamento ocorre porque a via glicolítica perde a capacidade de catabolizar CHO. De fato, as principais enzimas da via glicolítica perdem atividade com o treinamento da potência aeróbia.

Estudos com deficientes na enzima GP (doença de McArdle), que são incapazes de utilizar totalmente o glicogênio muscular, demonstram que suas capacidades físicas ficam entre 35% e 50% dos valores normais esperados. Embora alguma melhoria no desempenho possa ser conseguida com a administração de glicose ou elevação no ácido graxo plasmático, a dependência exclusiva da combustão de lipídios só pode manter a atividade metabólica correspondente a 50% do $VO_{2\text{máx}}$, e a oxidação de lipídios somente pode substituir parcialmente a oxidação de CHO.

A consequência evidente da queda no desempenho pela depleção do glicogênio muscular é a perda na eficiência da regeneração do ATP. Ou seja, se a velocidade de utilização do ATP excede sua regeneração, ocorre aumento no catabolismo de nucleotídeos de adenina com produção de NH_3 e IMP. No exercício prolongado isso também é possível se ocorrer depleção do glicogênio muscular. A formação de IMP ocorre em todas as fibras musculares e é inversamente relacionada ao conteúdo de glicogênio. Além disso, quando o exercício se inicia com baixos valores musculares de glicogênio, resulta em fadiga e é mais pronunciada a formação de IMP e NH_3 em comparação ao exercício iniciado com valores normais de glicogênio. Quando CHO é administrado durante o exercício, sua duração é ampliada e o acúmulo de IMP é atenuado. Esses dados reforçam a hipótese de que a depleção de glicogênio resulta em redução na velocidade da produção aeróbia de ATP e que a fadiga está relacionada com a deficiência energética tecidual muscular.

Apesar de haver evidências sobre a relação da depleção do glicogênio com fadiga, não está claro por que a oxidação de ácidos graxos não é capaz de substituir completamente a utilização de CHO. Uma hipótese importante é a de que a oxidação de substratos intramitocondriais depende de concentrações elevadas de intermediários do ciclo de Krebs e que a disponibilidade de CHO é necessária para esse processo. Há evidências experimentais a favor dessa hipótese, haja vista que o aumento inicial nos intermediários do ciclo de Krebs, no início do exercício prolongado, é parcialmente revertido na sua fase final, e a suplementação de CHO retarda essa reversão.

A formação muscular de lactato é normalmente relacionada com o mecanismo de fadiga. Durante o exercício intenso, o ácido láctico pode promover fadiga via acúmulo de H^+ e P_i . Há algumas evidências de que o lactato pode influenciar a contração muscular, mas a acidose é o fator mais estudado. O aumento na concentração de prótons interfere nos processos de produção de energia, que secundariamente afeta um ou mais aspectos da contração muscular. O efeito da

acidose na GP e glicogenólise já foi discutido neste capítulo. A inibição da PFK-I por prótons foi reconhecida há muito tempo e sua inibição ocorre próximo a valores de pH muscular obtido durante a fadiga. Essa hipótese foi questionada uma vez que a glicólise pode trabalhar em alta velocidade, mesmo em baixos valores de pH, porque a ativação alostérica da GP e PFK-I pode contrabalançar os efeitos inibitórios do pH ácido.

Os estimuladores alostéricos da PFK-I, AMP, ADP, F6P, F16P e Pi aumentam suas concentrações durante a utilização intensa de ATP com indução de acidose, e eles são muito importantes para sobrepujar os efeitos da acidose sobre a PFK-I. O aumento na concentração de ADP e Pi pode ser o sinal celular indicador de deficiência energética durante a fadiga, podendo perturbar negativamente a contração muscular, e a forma iônica do Pi (H_2PO_4^-) é o tipo que exerce maior efeito inibitório. O aumento na concentração de prótons exacerba esse efeito.

No músculo relaxado após a realização do exercício intenso, uma proporção considerável de GP ainda está na forma ativa (GP_a). Nesse caso, a baixa atividade glicogenolítica é consequência da pequena concentração de Pi, que se encontra bem abaixo do K_m da GP_a, assim como da baixa concentração de AMP. A pequena elevação que ocorre na velocidade glicogenolítica no músculo relaxado durante a hipóxia pode ser explicada por aumento na concentração de Pi e AMP, que tem magnitude suficiente para aumentar a atividade da GP_a, mas não para ativar a GP_b.

Com a estimulação com adrenalina, a transformação da GP_b em GP_a aumenta a glicogenólise, mas a baixa concentração de Pi e AMP previne grandes aumentos no seu fluxo. A baixa velocidade glicogenolítica no músculo relaxado resulta em baixos valores de F6P que, conjuntamente à inibição da PFK-I pelo ATP, resulta em pequeno fluxo através dessa enzima e da própria via glicolítica como um todo.

A transição para o trabalho físico envolve transformação de GP_b em GP_a e diminuição progressiva na concentração muscular de PCr. A queda na PCr corresponde o aumento no Pi, pH, ADP e AMP. Uma vez que a PCr diminui progressivamente até atingir valores de equilíbrio, o aumento no ADP e AMP pode ser maior que o quantificado pelas constantes de equilíbrio das enzimas creatina quinase e adenilato quinase.

O aumento no Pi, ADP e AMP ativa a glicólise (GP e PFK-I) e a fosforilação oxidativa. O processo inicial de formação de lactato no começo do exercício pode ser explicado pelo aumento na GP_a, no pH, no ADP e no AMP acima dos valores de equilíbrio. Outros fatores envolvidos são a demora em ativar a fosforilação oxidativa e o recrutamento de unidades motoras de contração rápida. O primeiro fator relaciona-se com a oxidação demorada do piruvato intramitocondrial.

O exercício contínuo submáximo (<60% $\text{VO}_{2\text{máx}}$) ocorre próximo à condições de equilíbrio em que a produção necessária de ATP corre às custas da fosforilação oxidativa.

No exercício próximo a 50% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$, a velocidade de formação de piruvato é quase igual à sua oxidação, com a formação de lactato ocorrendo em baixas concentrações. O aumento na GP_a no início do exercício contínuo é revertido ou cai abaixo dos valores de repouso. A PCr diminui, mas se mantém constante em valores inversamente proporcionais à

intensidade do exercício. Uma vez que a PCr é estável, o aumento no ADP e AMP é determinado pelas enzimas creatina quinase e adenilato quinase. O aumento no Pi, ADP e AMP é o principal sinal retroativo que controla tanto a glicólise (GP e PFK-I) como a fosforilação oxidativa. Além disso, o aumento no Pi e AMP durante o exercício em *steady state* apresenta magnitude suficiente para ativar a GP_a, mas não a GP_b.

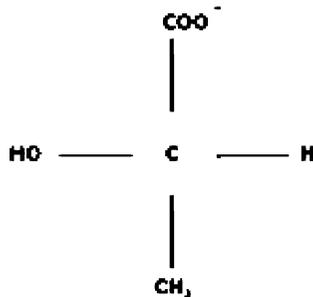
O exercício realizado na intensidade de 60% e 80% do VO₂máx corresponde ao estado metabólico transicional em que a formação de piruvato excede sua oxidação. Como será abordado em outro capítulo, há evidências de que a formação de lactato não é em virtude das limitações na fosforilação oxidativa impostas pelo O₂.

Uma vez que a glicólise, a utilização de PCr e a fosforilação oxidativa são controlados pelo potencial redox e estado da fosforilação celular, os ajustes celulares à diminuição na tensão de O₂ pelo exercício intenso promovem o catabolismo de PCr e o aumento na glicólise. O aumento na razão NADH/NAD⁺, que é relacionada ao aumento no potencial redox mitocondrial, favorece a formação de lactato pela ativação da LDH-M.

No caso do exercício intenso (< 100% do VO₂máx) em estado de não equilíbrio, este se caracteriza por diminuição progressiva na PCr e aumento no lactato muscular e sanguíneo.

Lactato e exercício físico

O ácido láctico (*Figura 5.1*) possui constante de dissociação, pK, próximo a 3,7. Portanto, no pH muscular e sanguíneo, que são respectivamente próximos a 6,4 e 7,4, mais de 99% do ácido láctico presente nos fluidos corporais encontram-se dissociados nos íons lactato e H^+ . Assim, costuma-se denominar o ácido láctico simplesmente por “lactato”. O lactato é, além disso, o metabólito mais estudado por profissionais estudiosos do metabolismo do exercício físico e, como consequência, muitas atribuições lhes são conferidas, sendo algumas delas incorretas.



Lactato

FIGURA 5.1. Lactato. O grupo COOH (grupo carboxílico) do ácido láctico encontra-se

dissociado em mais de 99% quando o pH do meio em que se encontra possui valor acima de 4,7, ou seja, uma unidade acima de seu pK

Para se estudar a produção de lactato pelo exercício físico utiliza-se normalmente o exercício com intensidade aumentada progressivamente. Nesse caso, a concentração sanguínea de lactato aumenta gradualmente no começo e, mais rapidamente, à medida que o exercício torna-se mais intenso. Duas descobertas importantes e que ainda encontram-se sob investigação, envolvendo o estudo do lactato produzido no exercício físico, é a identificação do limiar de lactato e a identificação do limiar anaeróbico.

O lactato foi considerado, por algum tempo, um doador imediato de energia para a contração muscular. Além disso, foi extensamente creditado ao lactato o fator primário responsável pela dor muscular, a causa central do débito de O₂ e o agente causador de fadiga. Esses atributos do lactato sofreram sensíveis modificações atualmente.

HIPÓXIA MUSCULAR

Por que ocorre aumento na concentração sanguínea e muscular de lactato com o incremento na intensidade do exercício físico? Essa questão tem recebido grande atenção no contexto do limiar de lactato durante o exercício, com incremento progressivo de intensidade. Por que ocorre aumento na concentração de lactato sanguíneo e muscular com o incremento na intensidade do exercício físico? Essa questão tem recebido grande atenção no contexto do limiar de lactato durante o exercício com incremento progressivo de intensidade.

O limiar de lactato pode ser definido como a intensidade de exercício em que a concentração de lactato sanguíneo começa a aumentar abruptamente, ou como a intensidade de exercício em que uma concentração fixa de lactato sanguíneo é atingida, que é de 2,0 ou 2,5 mM. Nessa concentração de lactato a intensidade do exercício ainda não exige muito do metabolismo anaeróbico. Entretanto, quando a intensidade do exercício promove aumento na concentração de lactato para 4,0 mM, o sistema anaeróbico de obtenção de energia começa a predominar.

Wasserman (1986a) considerou que o aumento na concentração de lactato sanguíneo, iniciando-se pelo limiar de lactato é causado pelo desequilíbrio ocorrido entre o suprimento e a utilização de O₂ pelo músculo esquelético em exercício intenso, ou seja, pela hipóxia muscular. Essa explicação enfatiza o aumento do lactato muscular pela sua produção nesse tecido sem considerar mecanismos de remoção deste. Segundo

terminologia proposta por Connett et al. (1990), a hipótese de Wasserman sugere ocorrência de disóxia local, limitações no *turnover* de citocromos pelo O_2 na cadeia respiratória mitocondrial e, portanto, limitação na fosforilação oxidativa pela falta de O_2 .

A hipótese de Wasserman (1986a) expõe que assim que a intensidade do exercício aumenta e mais unidades motoras são ativadas, as necessidades musculares de O_2 aumentam. Em determinada intensidade submáxima de exercício, que varia de acordo com o indivíduo, as necessidades musculares de O_2 excedem seu suprimento celular. Como consequência, a velocidade de produção de ATP pela fosforilação oxidativa torna-se insuficiente para atender à demanda energética imposta pelo exercício, resultando em ativação da via glicolítica.

Será que há evidências de suprimento inadequado de O_2 muscular durante o exercício intenso? Essa questão é central no debate sobre a validade dessa hipótese, que já é considerada clássica na área. Algumas evidências indicam que a produção de lactato durante o exercício é resultante de limitações meta-bólicas impostas pela queda na oferta muscular de O_2 .

Wasserman (1986a) e Katz e Sahlin (1990) apresentaram várias evidências sobre a perturbação na oferta de O_2 para o músculo esquelético (queda na pO_2 arterial, anemia isovolêmica e inspiração de monóxido de carbono) como responsáveis pela elevação na concentração de lactato sanguíneo e muscular. Contudo, nas condições que promovem aumento na oferta de O_2 para a fibra muscular (aumento na pO_2 arterial), observa-se queda na concentração de lactato muscular e sanguíneo.

Duas evidências parecem refutar a opinião de que a concentração de lactato sanguíneo aumenta por causa de disóxia muscular. Jöbsis e Stainsby argumentaram contra essa opinião já em 1966. De fato, Stainsby e Welch (1966) demonstraram que a liberação de lactato do músculo gastrocnêmio estimulado de cães *in situ* é transiente, começando no início da contração e atingindo pico máximo em 5 a 20 minutos. Os pesquisadores argumentaram que, se o lactato é produzido e liberado mais intensamente do músculo esquelético em virtude de limitações impostas à fosforilação oxidativa pela falta de O_2 , deve haver redução química nos componentes da cadeia respiratória, incluindo o par $NADH/NAD^+$.

Durante a estimulação do gastrocnêmio até o pico de contração máxima com concomitante liberação elevada de lactato deste, o sinal obtido com a técnica fluorométrica de superfície indicou, ao contrário, oxidação de $NADH/NAD^+$ em comparação a condições de repouso. Com base nesse estudo, sugeriu-se que a produção e a liberação muscular de lactato não são causadas por limitações na cadeia respiratória impostas pela ausência de O_2 . Connett, Gayeski e Honig (1984) utilizaram procedimento mais direto para investigar a questão: criomicrospectroscopia de mioglobina para obter a distribuição da pO_2 no meio subcelular do músculo grácil congelado de cães no repouso e durante a contração. A concentração de lactato também foi medida na população de células utilizada para espectroscopia.

Para se interpretar a pO_2 obtida na mitocôndria, deve-se conhecer a pO_2 crítica para o VO_2 e para a síntese oxidativa de ATP. A pO_2 crítica é a pressão parcial de O_2 que promove queda no *turnover* da citocromo oxidase (velocidade respiratória mitocondrial máxima). Em mitocôndrias isoladas, a pO_2 crítica foi estimada entre 0,1 e 0,5 mmHg. Connett, Gayeski e Honig (1984) consideram que *in vivo* a pO_2 crítica é igual a 0,5 mmHg.

Na frequência de estimulação de 1/s e 4/s, Connett, Gayeski e Honig (1984) obtiveram pO_2 muscular pouco menor que 2 mmHg no *steady state* e durante a fase de transição para a contração. Essas frequências de contração promoveram 10% e 70%, respectivamente, do pico de VO_2 no músculo grácil de cães. A concentração muscular de lactato aumentou de 1 mmol/kg de músculo úmido para 2 mmol/kg na frequência de estimulação de 1/s e para 6 mmol/kg a 4/s. Com base nos resultados obtidos, concluíram que a concentração de lactato muscular aumenta em condições de aerobiose totais, sendo a acumulação de lactato nesse tecido creditada a outros fatores não relacionados com a oferta de O_2 para ele.

HIPÓTESE MULTIFATORIAL

Os pesquisadores contrários ao papel limitante do O_2 como fator responsável pelo aumento na produção de lactato pela fibra muscular, durante o exercício intenso, buscam apoio no envolvimento de outros fatores. Primeiro, de acordo com possíveis modificações ocorridas na regulação metabólica, a produção de lactato depende do balanço competitivo existente entre o piruvato e o NADH pelas enzimas LDH-M e alanina transaminase (Figura 5.2a), lançadeira de NADH (Figura 5.2b) e transporte mitocondrial de piruvato.

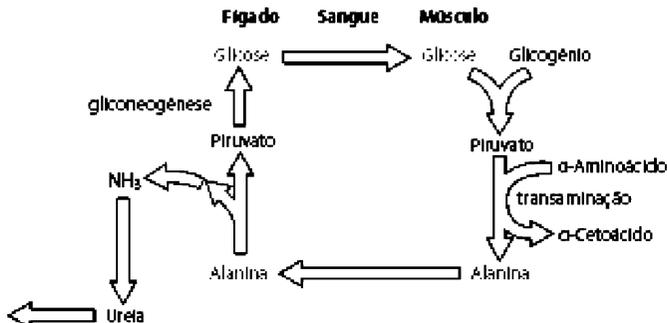


FIGURA 5.2a – Reações catalisadas pela alanina aminotransferase (transaminação) que concorre com a LDH-M pelo piruvato. A reação é: piruvato + glutamato \leftrightarrow alanina + α -cetogluturato.

Fonte: modificado de Voet, Voet e Pratt (2002).

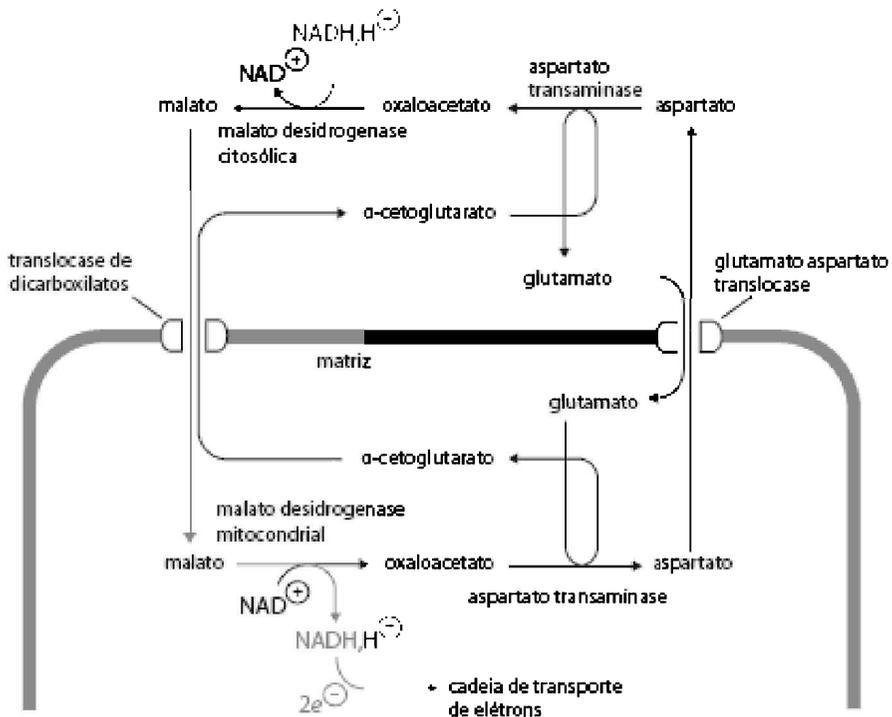


FIGURA 5.2b – Lançadeira de NADH (malato-aspartato). Essa lançadeira envolve a malato desidrogenase e a aspartato transaminase, tanto no citosol como na mitocôndria. Na operação do sistema, o NADH é oxidado no citosol a NAD^+ na reação catalisada pela malato desidrogenase citosólica, que converte oxaloacetato em malato. O malato entra na mitocôndria por meio da translocase de dicarboxilatos, trocado pelo α -cetoglutarato. Na mitocôndria, a malato desidrogenase mitocondrial catalisa a reoxidação do malato a oxaloacetato, com redução mitocondrial do NAD^+ a NADH.

Fonte: modificado de Horton et al. (1993).

O aumento na atividade simpatoadrenal resulta em incremento na concentração plasmática de adrenalina, que estimula a via glicolítica pela ativação da GP e possivelmente da PFK-I.

A LDH compete por piruvato e NADH de forma efetiva, porque catalisa reação próxima do equilíbrio e se localiza no citosol, que obtém acesso fácil aos seus substratos. Assim que o trabalho físico aumenta, a velocidade da glicólise é elevada por causa da

ativação das enzimas GP, que aumenta a oferta de G6P para essa via, e da PFK-I, principal enzima reguladora da via glicolítica. Outro fator importante é a elevação progressiva da atividade simpatoadrenal que ocorre com o aumento na intensidade do exercício.

Alguns pesquisadores encontraram correlação entre as concentrações de lactato sanguíneo e de adrenalina durante o exercício físico com aumento progressivo na sua intensidade. Além disso, sabe-se que o sistema nervoso simpático participa ativamente na redistribuição do fluxo sanguíneo corporal, desviando-o dos tecidos inativos para os músculos esqueléticos ativos. Como resultado, o fluxo sanguíneo de órgãos e tecidos com potencial de remoção de lactato como o fígado, os rins e os músculos inativos é reduzido com o incremento na intensidade do exercício. Isso causa menor gliconeogênese a partir do lactato, menor oxidação e queda total na remoção deste, resultando em incremento na concentração de lactato sanguíneo.

O tipo de unidade motora lenta é recrutado em baixas intensidades de exercício; assim, com o aumento na sua intensidade, há recrutamento progressivo do tipo de unidade motora denominado intermediário e, finalmente, o de contração rápida. A tendência para a produção de lactato pelas fibras musculares aumenta na mesma ordem de recrutamento das unidades motoras (contração lenta → intermediária → rápida) pela intensidade do exercício físico.

Essa tendência foi correlacionada com a quantidade de LDH-M, relativamente ao tipo LDH-C, presente em diferentes tipos de fibras musculares. Assim, determinou-se que a preponderância do tipo LDH-M na fibra muscular predispõe o músculo esquelético a maior produção de lactato. Entretanto, causa e efeito relacionando esses dois fatores é difícil de se estabelecer, porque essa enzima catalisa, como já comentado, reação próxima do equilíbrio.

Em qualquer evento, as fibras intermediárias e de contração rápida são recrutadas em grandes quantidades com aumento na intensidade do exercício, e essas fibras passam então a produzir progressivamente mais lactato. Portanto, outro possível fator responsável pelo incremento na produção de lactato muscular e seu consequente aumento sanguíneo, pelo exercício intenso, é a ativação adicional das unidades motoras de contração rápida e moderada.

Moritani, Takashi e Matsumoto (1993) identificaram um limiar de fadiga neuromuscular durante o ciclismo com intensidade aumentada progressivamente. Esse limiar é baseado no aumento da atividade eletromiográfica originado do recrutamento progressivo de unidades motoras adicionais e/ou elevação na atividade das unidades já ativas. O limiar de fadiga neuro-muscular é consistente com o papel do recrutamento de unidades motoras no limiar anaeróbio.

A hipótese multifatorial para explicação do aumento na concentração de lactato sanguíneo, durante o exercício intenso, considera que vários processos agem em conjunto para estimular a produção de lactato e, simultaneamente, para diminuir sua remoção. De fato, no exercício em baixa intensidade, a velocidade de aparecimento do lactato excede

em muito pouco sua velocidade de desaparecimento. Contudo, assim que a intensidade do exercício aumenta, a velocidade do seu aparecimento ultrapassa a de desaparecimento, resultando, primeiro, em elevação na concentração de lactato em músculos ativos e no sangue e, posteriormente, em músculos inativos e em outros tecidos. Estudos com traçadores radioativos fundamentam essas afirmações.

CRÍTICA À HIPÓTESE MULTIFATORIAL

Algumas considerações importantes foram feitas contra as duas evidências que desacreditam a hipótese envolvendo o menor fluxo de O_2 tecidual como fator responsável pela maior produção de lactato muscular no exercício intenso. Primeiro, já se demonstrou pela técnica de fluorometria a *laser* redução de NADH/NAD⁺ em vez de oxidação durante a contração tetânica de fibras de contração lenta de ratos, assim como durante a contração isométrica de fibras rápidas utilizando 50% e 100% da força voluntária máxima de extensão do joelho em humanos. Além disso, esse procedimento não distingue o potencial redox do NADH e NADPH ou o estado redox citosólico do mitocondrial. Todavia, utiliza-se para esse estudo uma superfície muscular muito pequena, impossibilitando a detecção de modificações redox em grandes volumes musculares. Além disso, Jöbsis e Stansby (1968) realizaram estudos com exercício em baixa intensidade associado à baixa produção de lactato muscular e em alta intensidade, que produz grandes quantidades de lactato, mas sem comparar com a quantidade existente no repouso.

Com relação à outra técnica empregada, Jones (1986) questionou a capacidade de ela ter sensibilidade suficiente para determinar até que ponto a atividade mitocondrial pode ser afetada pela disponibilidade de O_2 . De acordo com esses pesquisadores, o procedimento não leva em conta a necessidade de correção da possível existência de camadas de vapor, gradiente de O_2 e heterogeneidade estrutural causada pelo congelamento. Também destacam que medidas de oxigenação de mioglobinas em músculos congelados não apresentam resolução suficiente e sensibilidade adequada para detectar gradiente de O_2 com a devida precisão requerida. Outros fatores intervenientes são: formação de cristais de gelo, heterogeneidade na estrutura do cristal formado, interferências na refração e na reflexão em razão da heterogeneidade das superfícies celulares e não uniformidade na dispersão da luz na análise subcelular.

Há locais intracelulares em que a respiração mitocondrial (VO_2 e fosforilação oxidativa) é limitada pela falta de O_2 ? É fato que a limitação metabólica pelo O_2 é fator de intenso debate, mas há evidências de que os valores intramusculares de O_2 são reduzidos com o incremento na intensidade do exercício. Doll, Keul e Maiwald (1968) e Knight et al. (1993) demonstraram declínio na pO_2 femoral no músculo do membro inferior exercitado com intensidade progressiva em cicloergômetro. Resultados similares foram descritos por Anderson e Saltin (1985) para a contração muscular envolvendo extensão do joelho de apenas um membro.

Bylund-Fellenius, Idstrom e Holmm (1984) introduziram um sensor de O_2 no

músculo gastrocnêmio de humanos e estimaram a PO_2 intramuscular durante o exercício realizado em ergômetro especial para apenas um membro inferior. Os resultados demonstraram queda na PO_2 proporcionalmente à intensidade do exercício empregado. Além disso, há muitas evidências de que a produção muscular de lactato é reduzida pela hiperóxia.

LANÇADEIRA DE LACTATO

Até pouco tempo, o lactato era visto como um produto final do metabolismo que podia se mover rapidamente através da membrana muscular por difusão simples. O conceito de “lançadeira de lactato” foi desenvolvido por Brooks (1986) e mudou drasticamente o conhecimento sobre esse assunto (“o estado da arte”). Essa hipótese afirma que a formação de lactato e sua subsequente distribuição pelo corpo são a principal forma de coordenação do metabolismo intermediário em diferentes tecidos e células do corpo.

A lançadeira de lactato funciona provavelmente durante qualquer condição metabólica – no repouso na fase pós-absortiva, assim como no exercício submáximo. Além disso, a lançadeira e seus diferentes componentes são provavelmente importantes na acidose clínica, que resulta de problemas circulatórios.

Dessa forma, o lactato passa a ser considerado um metabólito intermediário importante, porque pode ser trocado rapidamente pelos diversos tecidos corporais, assim como pelos seus compartimentos intracelulares, ou seja, uma vez formado pelas fibras musculares com alta capacidade glicogenolítica e glicolítica, o lactato pode ser transportado para outros locais e servir como fonte de energia e precursor gliconeogênico. A oxidação do lactato pode ocorrer em fibras musculares oxidativas e pelo coração, assim como por músculos ricos em fibras oxidativas no repouso ou no exercício leve. Da mesma forma, o lactato pode ser consumido pelo fígado e ser utilizado na neoglicogênese para liberação de glicose ou estocagem na forma de glicogênio.

A lançadeira de lactato durante o estado pós-prandial é importante componente relacionado ao “paradoxo da glicose”, em que a maioria da glicose obtida na alimentação é absorvida sem ser captada pelo fígado, sendo convertida em lactato pelo músculo esquelético. Em seguida, a maior parte do lactato derivado da glicose é consumida pelo fígado e convertida em glicogênio. Stainsby e Brooks (1990) sugeriram a presença de lançadeira de lactato no meio intracelular, em que a produção de lactato ocorre no citoplasma com seu consumo concomitante pelo metabolismo mitocondrial. Nesse caso, a difusão do lactato do citosol para a mitocôndria pode representar um importante fator na aceleração do transporte de piruvato e NADH para a mitocôndria.

A importância do lactato como principal componente do metabolismo intermediário reside no fato de que, durante o exercício moderado, o fluxo de lactato sanguíneo pode exceder o de glicose. Com o advento dessa hipótese, a principal mudança para o papel exercido pelo lactato no metabolismo celular é que, hoje, o músculo não é considerado somente um produtor de lactato, mas, também, seu importante consumidor.

No repouso, o músculo esquelético produz lactato, mas, com o tempo, passa progressivamente a consumi-lo. Durante o exercício, principalmente no exercício intenso de curta duração, os músculos esqueléticos produzem lactato rapidamente, e sua eliminação está diminuída. Isso resulta em incremento na concentração intramuscular com o conseqüente aumento na sua liberação para a circulação sanguínea. Posteriormente, durante a recuperação do exercício intenso, ou após o exercício prolongado contínuo, ocorre consumo de lactato sanguíneo por músculos em repouso ou por aqueles ativos durante o exercício moderado. Durante o exercício prolongado, moderado ou leve, os músculos que originalmente produziam e liberavam lactato, passam, progressivamente, a consumi-lo.

A lançadeira de lactato presente no músculo e entre músculo-músculo e sangue impõe a seguinte questão: como e em que velocidade pode o lactato atravessar a membrana plasmática? Ou seja, a funcionalidade da lançadeira de lactato só está presente e é relevante se há um sistema eficiente disponível para seu transporte.

TRANSPORTE DE LACTATO

Antigamente, considerava-se que o lactato se movia rapidamente através da membrana celular por difusão simples. Estudos recentes mostraram a presença de um sistema de transporte sofisticado para o lactato muscular que é mediado por carreador. Juel (1988) demonstrou efluxo de lactato no músculo sóleo de camundongos *in vitro*, possivelmente mediado por transportador, durante 30 minutos de recuperação de contrações induzidas por estimulação elétrica. O efluxo de lactato foi inibido por compostos químicos especificamente utilizados em experimentos dessa natureza.

Alguns inibidores do transporte de lactato são o α -cirano-4-hidroxicinamato (CIN), ácido p-cloromercuriobenzenosulfônico (pCMBS) e fletina. Os inibidores do transporte de ânions 4-acetamido-4'-isociocianoestilbeno (SITS), ácido 4,4'-diisociociano-2,2'-estibenodisulfônico (DIDS) e tetracionato não inibem o transporte de lactato.

Os resultados de Juel (1988) mostraram a presença de transportador de lactato no músculo esquelético que responde por mais da metade do seu transporte durante a recuperação da contração muscular. Em estudo subsequente, Juel e Wibrand (1989) utilizaram ^{14}C -lactato para acompanhar seu transporte intercelular. CIN e pCMBS inibiram seu consumo celular em 80%, sugerindo que a maior parte do transporte é mediada por transportador. Os restantes 20% não foram nem inibidos, nem saturados, nem diminuídos em pH alcalino; sendo tal efeito atribuído à difusão do ácido láctico (não dissociado).

Roth e Brooks (1990) estudaram o influxo de lactato em vesículas sarcolemas de músculo heterogêneo de rato em condições zero trans, isto é, concentrações de lactato não marcado mantido constantemente do lado de fora das vesículas, não havendo inicialmente nem lactato marcado nem não marcado dentro delas.

Estudos sobre transporte de lactato agora se estenderam às vesículas sarcolemas, trabalho esse iniciado por Roth e Brooks (1990). Quando a velocidade inicial de influxo de lactato na vesícula é plotada em consequência da concentração extracelular de lactato, o L(+)-lactato apresenta cinética de saturação com características hiperbólicas. Esse comportamento cinético é característico de presença de transportador na membrana, sendo este estereoespecífico para o L(+)-isômero, com $V_{\text{máx}}=139,4 \text{ nmol.mg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e K_{m} aparente igual a 40,1 mM.

DIDS inibiu em 13% o processo, sugerindo-se não haver participação conjunta importante de Cl^- ou HCO_3^- . CIN e pCMBS inibiram o transporte de lactato em 70% e 80%, respectivamente. Piruvato 10 mM inibiu o influxo de 1 mM de L(+)-lactato marcado em 71%, em comparação com a inibição de 82% induzida pelo L(+)-lactato não marcado. Isso indica que o carreador é monocarboxílico em vez de ser transportador apenas de lactato, que recebe atualmente a denominação MCT. O carreador é também sensível a gradientes de pH; ou seja, o transporte de lactato para as vesículas depende de gradiente positivo de prótons para o interior delas. Esse gradiente aumenta o transporte mediado e passivo de lactato para as vesículas, principalmente de ácido láctico. Apesar de o gradiente de prótons ser importante no transporte de lactato, o pH absoluto exerce pouco efeito no seu transporte.

Juel e Wibrand (1989) obtiveram vesículas de sarcolema utilizando tratamento de músculo de ratos com colagenase. Essas vesículas foram classificadas como vesículas gigantes, porque seu diâmetro é próximo a 6 μM , apresentando mais de três vezes o diâmetro das obtidas por procedimento padrão ($<1 \mu\text{M}$), como as utilizadas por Roth e Brooks (1990). Estudaram, nesse caso, o efluxo de lactato nelas em condições zero trans com lactato marcado em concentrações variadas dentro da vesícula sem lactato marcado, ou não, no meio externo.

Os resultados obtidos foram parecidos com os de Roth & Brooks em diversos aspectos. Diferenças significativas foram encontradas no $K_{\text{m}}=20,9$ e $V_{\text{máx}}$ dez vezes superior à encontrada por Roth e Brooks (1990). Os resultados obtidos, segundo Juel e

Wibrand (1989), demonstram que as vesículas gigantes representam mais condições ocorridas *in vivo* no músculo intacto. Entretanto, comparações entre ambos são difíceis porque Juel e Wibrand (1989) estudaram efluxo vesicular e expressaram os resultados em termos de área de superfície, enquanto Roth e Brooks (1990) estudaram o influxo de lactato vesicular e expressaram os resultados em termos de quantidades de proteínas presentes nelas.

McDermott e Bonen (1993) estudaram o influxo de lactato em vesículas pequenas isoladas de músculos de rato, sem inicialmente haver lactato nelas. Novamente, seus resultados corroboraram os de Roth e Brooks (1990). Porém, foi encontrado $K_m=12,5$ mM, sendo este bem menor que o obtido por Roth e Brooks (1990) e metade do obtido por Juel e Wibrand (1989). O $V_{máx}$ obtido por McDermott e Bonen foi três vezes superior ao $V_{máx}$ de Roth e Brooks (1990), mas inferior ao relatado por Juel e Wibrand (1989).

McDermott e Bonen (1993) argumentaram que as diferenças entre os seus resultados e os de Roth e Brooks (1990) podem ser em razão da utilização por eles de ratos machos, e não de fêmeas, ou diferenças na preparação das vesículas. Apesar das diferenças, todos concordam quanto à presença de transportador sarcolemal de lactato e, além disso, com participação na lançadeira de lactato. O transportador apresenta alta afinidade com lactato relativamente a outros monocarboxilatos, incluindo o piruvato e é aparentemente bidirecional e simétrico.

Demonstrou-se que esse padrão de transporte de lactato muscular também ocorre em hemácias. Além disso, propôs-se a presença de uma família de transportadores de lactato com características diferentes e presentes em vários tecidos (MCT1-MCT7). Portanto, o transportador muscular de lactato não é totalmente idêntico ao presente em hemácias.

Sugeriu-se que o transporte de lactato através de membranas ocorre por três vias: a) principalmente por transportador de monocarboxilatos, contribuindo com 70% a 90% do transporte ocorrido quando o lactato está em concentração fisiológica; b) pouco importante, provavelmente negligenciável, ocorre associado ao transporte de ânions inorgânicos (Cl^- e HCO_3^-) e; c) difusão de ácido láctico (não dissociado). Essa última via contribui mais efetivamente quando a produção de lactato é aumentada.

Estudos sobre transporte de lactato com vesículas de sarcolema são importantes porque possibilitam ao investigador focalizar propriedades do transportador isoladamente. Possibilitam, portanto, reduzir interferências do metabolismo, resistência à difusão imposta pelo capilar, variações nas concentrações de metabólitos intersticiais e descontrole na composição das concentrações de solutos em geral. Favorecem, além disso, isolamento, purificação e eventualmente sequenciamento da proteína transportadora. Entretanto, preparações desse tipo separam o transportador dos processos metabólicos a que servem, removendo, assim, interações regulatórias normalmente ocorridas entre o transportador e o metabolismo celular.

Nos últimos anos, uma família de transportadores de lactato (MCT1-MCT7) foi descrita, e as principais informações disponíveis são (Bonen, 2001):

- o sistema funciona como transportador simporte de prótons, em que o lactato e o próton são cotransportados sob influência do potencial eletroquímico gerado;
- é estereoespecífico para o L(+)-lactato;
- na célula, o lactato se dissocia rapidamente, e sugeriu-se que é o lactato que é transportado;
- o transporte de lactato aumenta com o treinamento físico ou a estimulação elétrica crônica e diminui com a inatividade;
- o transportador MCT1 é grandemente expresso no músculo esquelético e no coração, ou seja, encontra-se principalmente em músculos oxidantes e está possivelmente relacionado com a alta capacidade que esses tecidos apresentam para oxidar lactato;
- há grande correlação entre a presença de MCT1 e capacidade oxidativa tecidual, assim como com o consumo de lactato;
- o aumento na expressão de MCT1 muscular está associado com aumento no transporte transmembranar de lactato;
- a baixa quantidade de MCT1 em músculos glicolíticos está relacionada com suas baixas capacidades oxidativas;
- o transportador MCT3-M/MCT4 é mais abundantemente expresso em músculos com características anaeróbias. Portanto, funcionam na liberação do lactato produzido intramuscularmente;
- por causa do envolvimento de MCT1, MCT2 e MCT3-M/MCT4 no transporte de lactato, o papel desses transportadores em tecidos como o músculo esquelético, o coração e o fígado tem despertado grande interesse por parte de bioquímicos e fisiologistas estudiosos do exercício físico.

METABOLISMO MUSCULAR DE LACTATO

O metabolismo muscular de lactato sofre influência de vários fatores. Alguns deles já foram comentados. Entre esses, a concentração muscular de lactato é muito importante. O declínio na concentração de lactato sanguíneo é descrito por uma equação exponencial, propondo-se, por isso, que sua remoção é diretamente proporcional à sua concentração. De fato, estudos realizados com lactato radioativo em cães e ratos demonstraram que seu consumo aumenta com o incremento sanguíneo da sua concentração.

Entretanto, demonstrou-se que a relação de consumo é curvilínea, sugerindo que o processo alcança um limite de saturação. Gladen (1989) demonstrou que o consumo de lactato pelo gastrocnêmio canino *in situ* aumenta proporcionalmente à concentração de lactato sanguíneo arterial. Contudo, esse consumo é limitado, pois, ao se aumentar a concentração plasmática de lactato, há um momento em que o consumo atinge um platô na concentração plasmática entre 20 e 30 mM. Isso é resultado de problemas ocorridos no transporte ou na capacidade do músculo em metabolizar lactato.

Richter et al. (1988) mediram o transporte de lactato no quádriceps humano. No repouso ou no exercício os músculos do quádriceps liberam lactato. Contudo, quando foi adicionado o exercício com membros superiores, a concentração de lactato arterial

aumentou e o quádriceps reverteu da produção para o consumo de lactato. Como discutido anteriormente, estudos com vesículas de sarcolema mostram que o transportador de lactato sofre influências do gradiente de lactato de forma linear, ou seja, o músculo esquelético pode consumir grandes quantidades de lactato durante períodos em que a concentração sanguínea encontra-se elevada.

A produção de lactato muscular é favorecida pela ativação da via glicolítica pelo exercício intenso. Entretanto, se a velocidade metabólica é elevada sem grande incremento na glicólise, o lactato passa a ser utilizado mais intensamente por causa da maior oxidação de piruvato e NADH. Isso ocorre quando o exercício é realizado em *steady state* em intensidade submáxima. Também pode ocorrer utilização de lactato no exercício intenso, principalmente após os primeiros 10-15 minutos, em que o lactato tem sua produção e liberação diminuídas acentuadamente.

O músculo esquelético consome mais lactato quando seu metabolismo é aumentado, ou seja, o declínio na concentração de lactato sanguíneo é acelerado quando a recuperação após o exercício intenso se dá pela realização de exercício moderado. Nesse caso, o músculo passa a utilizá-lo como fonte de energia.

Conclusões com base em trabalhos com lactato marcado metabolizado por animais são:

- a oxidação é a principal via de sua eliminação no repouso (40% a 50% do lactato produzido) e no exercício (55% a 87% do lactato produzido no exercício leve);
- a velocidade de produção de lactato aumenta durante o exercício, assim como sua remoção;
- a remoção do lactato ocorre em grandes quantidades em músculos em exercício, principalmente pela oxidação, a oxidação de lactato é linearmente relacionada à atividade metabólica (VO_2).

Em experimento em cães envolvendo infusão de lactato/ácido láctico, o metabolismo de lactato foi alto na estimulação do gastrocnêmio por 4 Hz, relativamente ao repouso. Esse resultado demonstra que o músculo não é apenas um produtor de lactato, mas, também, importante consumidor, mesmo durante contrações intensas. Uma vez que o consumo de lactato pelo músculo foi medido em condições de *steady state*, isso também reforça a opinião de que o aumento no seu consumo representa incremento na sua utilização.

Antes de o músculo metabolizar lactato de fontes externas, o lactato tem de passar pela membrana sarcolemal. Uma vez que a utilização do lactato pelo músculo parece ser maior quando o metabolismo se encontra ativado, isso também deve estimular seu transportador membranar. McDermott e Bonen (1993) estimularam eletricamente o músculo sóleo e deter-minaram o influxo de lactato. Trinta minutos de contração não estimularam o consumo muscular de lactato, mas o consumo de 2-desoxi-D-glicose foi aumentado em 47%.

Posteriormente, Bonen e McCullagh (1994) extraíram músculos sóleos e o extensor digitório longo de camundongos recém-submetidos a corrida na esteira. Esses músculos foram incubados com lactato e demonstraram alto consumo deste. O valor foi superior a 9% a 20% relativamente aos músculos não exercitados previamente. Além disso, a estimulação elétrica de músculos de membros superiores perfundidos com lactato 1 mM

dobra o consumo de O_2 nos músculos e aumenta a liberação de lactato em mais de 10 vezes; entretanto, o influxo de lactato marcado não se modifica, sugerindo não haver aumento no transporte de lactato. Portanto, parece que o transporte de lactato muscular pelo exercício é mínimo, especialmente quando comparado com o transporte de glicose na mesma condição de exercício, que geralmente aumenta em 62% a 400%. Isso realça a importância do metabolismo de lactato e não seu transporte como fator determinante das trocas ocorridas no lactato.

O influxo muscular de lactato envolve basicamente dois processos: a) influxo do lactato para o espaço intersticial; e b) seu influxo do espaço intersticial para o interior da fibra muscular. Como o consumo de lactato envolve tanto a forma dissociada como a não dissociada, a manutenção de concentração elevada de prótons e de lactato no fluido intersticial deve ser importante. Nesse contexto, o fluxo sanguíneo adequado pode ser também um fator importante no consumo de ambos a partir do líquido intersticial.

Gladden, Crawford e Webster (1992) investigaram o efeito do fluxo sanguíneo no consumo de lactato no gastrocnêmio de cães *in situ*. A velocidade metabólica e a concentração do lactato sanguíneo foram controladas, enquanto o fluxo sanguíneo variou. Lactato e ácido láctico foram infundidos até se atingir a concentração de 12 mM sem alterar o pH local. Em um experimento, o gastrocnêmio foi estimulado com 1 Hz com ajustamento no fluxo sanguíneo para esse nível de contração, ou aumentado em 65%. O aumento no fluxo sanguíneo não exerceu efeito significativo no consumo de lactato pelo músculo.

Quando a concentração de prótons no meio extravascular é superior à do seu meio interno, a velocidade de influxo de lactato é frequentemente aumentada em paralelo ao aumento no gradiente de prótons de fora para dentro. No pH extravascular de 5,6 e no intravascular de 7,4, o influxo de lactato é dez vezes mais rápido na concentração extravascular de lactato igual a 1 mM, e superior em cinco vezes na concentração de 10 mM. Inibidores do transporte de lactato são pouco efetivos quando há gradiente transmembranar de prótons. Por exemplo, no pH interno de 7,4, em torno de 85% do influxo de lactato pode ser bloqueado, e somente em 63% a 83% no pH externo igual a 5,9. O gradiente de prótons se torna ainda mais importante porque se demonstrou que manipulações simultâneas na concentração de prótons no meio interno e externo não favorecem o transporte de lactato, e que a forma protonada (ácido láctico) é mais facilmente transportada. Além disso, o transporte de lactato é estimulado na direção do gradiente de prótons.

Em outro experimento, quatro pressões diferentes de perfusão foram utilizadas para cada gastrocnêmio que se contraía com 1 Hz. As diferentes pressões promoveram variações de quatro vezes no fluxo sanguíneo muscular. Nesse caso, o consumo de lactato foi maior somente na maior pressão e fluxo sanguíneo utilizados. Esses dados sugerem que o fluxo sanguíneo exerce provavelmente pouco efeito no consumo muscular de lactato.

Apesar de se estudar normalmente o efeito de prótons, direta ou indiretamente, sobre a atividade de enzimas glicolíticas, pouca atenção foi conferida a seus efeitos no consumo muscular de lactato. Uma hipótese plausível envolve o efeito negativo de prótons na produção intracelular de lactato, favorecendo seu consumo muscular quando sua concentração extracelular encontra-se elevada. A acidose promovida por hipercapnia

resultou em consumo de lactato pelo gastrocnêmio canino *in situ* após 20 minutos de contrações com 3 Hz. Além disso, em condições de normalidade no equilíbrio ácido-básico, o gastrocnêmio ainda libera lactato nas mesmas condições.

Bonen, McDermott e Tan (1990) demonstraram que a síntese de glicogênio a partir de lactato no extensor digitário longo e no sóleo *in vitro* é estimulada pela redução no pH externo abaixo dos valores fisiológicos. A formação do glicogênio a partir do lactato (10 mM) foi aumentada em 49% no músculo sóleo e em 39% no extensor digitário longo no pH externo de 6,5, em comparação com o pH 7,4. Não se sabe se isso é resultante de inibição sobre a via glicolítica pela diminuição na atividade da PFK-I ou se é por causa da presença de alto gradiente transmembranar de prótons, responsável pelo aumento no transporte de lactato.

Acidose sanguínea estimula o consumo muscular de lactato quando sua concentração de lactato é inferior à do sangue e inibe, ao mesmo tempo, sua liberação do músculo que apresenta maior concentração de lactato em comparação ao sangue. Sugeriu-se que mudanças na concentração extracelular de prótons por causa de variações na pCO_2 são mais efetivas que modificações na concentração de prótons provocadas por outros agentes. Isso porque há grande permeabilidade da membrana celular ao CO_2 do que ácidos não respiratórios. Se isso for verdadeiro, ácidos não respiratórios utilizados em experimentos geram grande gradiente transmembranar de prótons, resultando em maior efeito sobre o transporte membranar de lactato. Entretanto, prótons produzidos normalmente no processo respiratório promovem maiores mudanças na concentração intracelular de prótons, resultando em menor efeito sobre o gradiente de prótons na membrana muscular.

O consumo e o metabolismo muscular de lactato parecem variar entre os diferentes tipos de fibras conhecidas. Baldwin, Hooker e Herrick (1978) investigaram a capacidade de homogeneizados de músculos contendo diferentes tipos de fibras musculares em oxidar lactato na concentração de 2-10 mM. A oxidação de lactato foi rápida em homogeneizados de músculos ricos em fibras rápidas oxidativas (intermediárias), intermediária em homogeneizados de músculos lentos oxidativos e baixa em homogeneizados de músculos rápidos e glicolíticos.

A oxidação do lactato nesses homogeneizados foi altamente correlacionada com a presença de LDH-C neles. McLane e Holloszy (1979) mediram a incorporação de lactato em músculos de ratos durante a perfusão com o meio contendo a concentração de 12 mM como único substrato. Houve incorporação mínima de lactato no glicogênio do músculo sóleo, que apresenta predominantemente fibras oxidativas lentas. Contudo, constatou-se que o lactato se incorporou rapidamente no glicogênio em músculos ricos em fibras rápidas e oxidativas ou rápidas e glicolíticas.

Em outros trabalhos, verificou-se que o músculo grácil (99,1% de fibras do tipo IIb), sóleo (97,5% fibras do tipo I) e os músculos mistos gastrocnêmio e plantar apresentam diferenciações quanto ao consumo de lactato. A velocidade de consumo de lactato foi elevada em músculos mistos, intermediária em músculos oxidativos e baixa em músculos glicolíticos. A oxidação foi o destino do lactato em músculos mistos e oxidativos, mas, em músculos glicolíticos, o destino foi a gliconeogênese. Esses trabalhos mostram claramente que tanto a velocidade como a via utilizada para o lactato consumido pelo músculo esquelético dependem da composição em fibras que este apresenta.

Músculos de contração lenta e oxidativos apresentam maior velocidade de transporte de lactato relativamente aos de contração rápida e glicolíticos. Isso significa que músculos predominantemente glicolíticos estão ajustados para a produção de lactato durante o exercício físico, sendo a baixa capacidade de transporte desse metabólito um fator que pode contribuir para sua baixa resistência à fadiga por acidose metabólica. A alta velocidade de transporte de lactato em fibras lentas e oxidantes pode refletir o papel do lactato como substrato energético para elas. Contudo, a baixa velocidade de transporte de lactato em fibras de contração rápida pode promover maior retenção deste nelas, o que pode favorecer a gliconeogênese a partir de lactato de forma mais eficiente.

No sangue e no músculo, a concentração de lactato é baixa na mesma intensidade absoluta e relativa após treinamento da potência aeróbia. Isso tem sido atribuído à menor produção de lactato pelo músculo esquelético como resultado do aumento tecidual na densidade mitocondrial e na capacidade oxidante, da diminuição na atividade da LDH-M e do aumento na oxidação de lipídios como fonte de energia. O treinamento da potência aeróbia também causa elevação na utilização de lactato pelo músculo. Demonstrou-se que a velocidade de remoção do lactato aumenta em 107% em animais assim treinados, comparados a sedentários.

O transporte de lactato é aumentado pelo treinamento e isso está possivelmente relacionado com o aumento na sua utilização ou no seu transporte para dentro ou para fora do músculo. Entretanto, experimentos demonstraram que o treinamento da potência aeróbia e anaeróbia não modifica o $V_{m\acute{a}x}$ e o K_m dos processos envolvidos no transporte de lactato. Ou seja, a velocidade e a capacidade de transporte de lactato não são alteradas pelo treinamento. Entretanto, outros estudos demonstraram resultados diferentes a favor de aumento nesses processos referentes ao transporte de lactato muscular. Ou seja, o treinamento demonstra: a) nenhum efeito na capacidade de transporte de lactato; b) aumento no $V_{m\acute{a}x}$ e queda no K_m do transportador muscular; c) diminuição no K_m , mas sem efeito no $V_{m\acute{a}x}$; e d) aumento no transporte de lactato em músculos de atletas quando o volume e a intensidade do treinamento são muito elevados.

EFEITOS DA ALTITUDE

As concentrações de lactato sanguíneo e muscular representam vários efeitos regulatórios combinados, incluindo pO_2 intracelular, moduladores da atividade de enzimas, atividade simpatoadrenal e velocidade na produção e no desaparecimento do lactato. Cada um desses fatores pode ser influenciado pela altitude elevada. Assim, a altitude representa um fator natural que impõe efeitos diferenciados em vários componentes da lançadeira de lactato; merecendo destaque especial os efeitos que promove no fenômeno denominado “paradoxo do lactato”.

A exposição aguda a grandes altitudes ou à hipóxia resulta em aumento na concentração de lactato sanguíneo em qualquer intensidade de trabalho físico, mas, na exaustão, a maior quantidade de lactato obtida no sangue é a mesma que a encontrada no nível do mar em condições de normóxia. Contudo, na aclimatação a grandes altitudes, a concentração de lactato sanguíneo, em determinada intensidade de trabalho é menor que

durante a exposição aguda, atingindo a concentração obtida no nível do mar.

Quanto maior a altitude utilizada na aclimação, menor é a concentração de lactato sanguíneo observada após esse processo. Além disso, quando indivíduos aclimatados se submetem a exercício até a exaustão, a concentração máxima de lactato sanguíneo obtida é menor que a encontrada no nível do mar ou após exposição aguda a grandes altitudes.

Hipóteses sugeridas para explicar o “paradoxo do lactato”: a) retenção do lactato no interior da fibra muscular; b) melhora no suprimento de O_2 muscular durante a aclimação; c) depleção do glicogênio muscular durante a aclimação; d) perda de capacidade em ativar totalmente o músculo esquelético; e) ajuste enzimático; f) aumento na eficiência de realização de tarefas motoras; g) melhoria nos processos regulatórios da fosforilação oxidativa; e h) mudanças na concentração plasmática de adrenalina durante a aclimação.

Como o item (f) diz respeito à Biomecânica ou à Aprendizagem Motora e não à Bioquímica, ele não será abordado. A redução na concentração de lactato plasmático na aclimação em altitudes elevadas não é função da sua retenção intracelular. De fato, demonstrou-se, em experimentos dessa natureza, que a concentração de lactato intramuscular é significativamente elevada durante a exposição à altitude, com declínio posterior no nível do mar.

Brooks et al. (1991) demonstraram maior liberação de lactato do músculo em contração submáxima após 5 minutos de atividade quando exposto agudamente a altitude elevada, intermediária após aclimação e baixa no nível do mar. Outros estudos do mesmo grupo utilizando isótopos radioativos revelaram maior liberação de lactato durante o exercício submáximo após exposição aguda a altitude elevada, mas diminuiu posteriormente a valores idênticos aos do nível do mar após aclimação.

O aporte de O_2 para o tecido muscular não é alterado pela aclimação à altitude, porque o fluxo sanguíneo é diminuído nessa condição, ocorrendo, como consequência, queda na concentração arterial de O_2 . Portanto, não se aceita totalmente que o aumento no transporte de O_2 para o músculo seja o fator explicativo dos efeitos da aclimação à altitude na redução da concentração de lactato sanguíneo durante o exercício. Além disso, a aclimação deprime a produção muscular de lactato, independentemente de qualquer possível aumento no transporte de O_2 para o tecido muscular.

Após exposição a altitude elevada ou a hipóxia para diminuir a pO_2 , ocorre declínio significativo na concentração arterial de O_2 . Presume-se por isso que o aporte de O_2 muscular fique reduzido e, como consequência, aumente a produção de lactato tecidual comparativamente ao nível do mar. Contudo, com a aclimação, há aumento na ventilação pulmonar e incremento na concentração sanguínea de hemoglobinas. Como consequência, a concentração arterial de O_2 aumenta com a aclimação, promovendo um possível aumento simultâneo na oferta de O_2 para a fibra muscular. Isso pode resultar em queda na produção de lactato muscular.

Sugeriu-se também que a queda na produção de lactato após aclimação à altitude é resultante da depleção do glicogênio muscular durante o período de aclimação. Essa

depleção pode resultar do menor consumo de CHO na dieta, normalmente constatado em indivíduos expostos a altitude. Entretanto, essa proposta não foi comprovada em vários estudos que demonstraram consistentemente que a concentração muscular de glicogênio não é reduzida significativamente pela aclimação à altitude.

Como realçado anteriormente, um aspecto do “paradoxo do lactato” é o fato de que a concentração máxima de lactato muscular e sanguíneo após o exercício exaustivo é menor do que a obtida no nível do mar ou após exposição aguda à altitude. Alguns pesquisadores consideraram que isso é resultante da menor ou ativação incompleta da musculatura envolvida. Entretanto, há poucos estudos sobre essa proposta, e a hipótese possivelmente é capaz de explicar a menor concentração de lactato obtida no exercício máximo, mas não a encontrada no submáximo.

Após aclimação à altitude, a capacidade tamponante sanguínea é reduzida, porque ocorre queda na concentração tecidual e sanguínea de bicarbonato, sendo possivelmente responsável pelo paradoxo do lactato em altitudes. Kayser et al. (1993) estudaram seis homens que realizaram exercício submáximo até a exaustão no nível do mar e, novamente, após um mês de aclimação a 5050 m. No nível do mar e na altitude, os indivíduos foram testados sem (controle) e com consumo oral de bicarbonato de sódio (0,3 g/kg de peso corporal).

A concentração máxima de lactato sanguíneo no nível do mar aumentou de 12,9 mM na condição controle para 16,6 mM após consumo de bicarbonato. Após aclimação à altitude, a concentração máxima de lactato sanguíneo foi reduzida para 6,9 mM. O consumo de bicarbonato na altitude normalizou a concentração sanguínea. Esse experimento oferece forte evidência a respeito da queda na condição tamponante sanguínea em consequência da aclimação à altitude como a causa na diminuição na concentração máxima de lactato sanguíneo.

Hochachka (1988) considerou explicável o “paradoxo de lactato” ocorrido no exercício em razão da altitude por duas modificações enzimáticas: a) alta atividade da piruvato quinase em comparação com a LDH-M; e b) alta atividade da malato desidrogenase (ciclo de Krebs) em comparação com a LDH-M. Nessa hipótese, a atividade elevada da piruvato quinase e malato desidrogenase promove consumo de piruvato e NADH intramitocondrialmente. Ao mesmo tempo, a baixa atividade da LDH-M limita a formação de lactato.

Hochachka et al. (1992) compararam as relações entre piruvato quinase/LDH-M e malato desidrogenase/LDH-M de músculos de nativos dos Andes com músculos de outros vertebrados. As relações obtidas foram maiores para os índios. Entretanto, estudos subsequentes realizados por este e outros grupos obtiveram resultados controversos. Em um deles, demonstrou-se ainda queda na atividade do ciclo de Krebs e dos processos responsáveis pelo metabolismo de lipídios por causa da permanência em grandes altitudes.

O potencial de fosforilação é importante estímulo para a ativação da fosforilação oxidativa durante o exercício. Os componentes individuais do potencial de fosforilação, ATP, ADP e Pi são importantes na estimulação da glicólise e na formação de lactato. Se a fosforilação oxidativa está normalmente acoplada ao potencial de fosforilação e a outros reguladores, pequenas mudanças no potencial de fosforilação e fatores relacionados ocorrem porque se encontram de acordo com o aporte de O₂ tecidual. Portanto, pequenas

mudanças nas concentrações de ATP, ADP, Pi, AMP e PCr afetam muito pouco a via glicolítica e a concomitante produção de lactato.

Durante o exercício físico, a técnica ³¹P-RMN demonstra pequena perturbação no potencial de fosforilação em músculos de nativos dos Andes, comparados com sedentários no nível do mar submetidos ao trabalho equivalente. Parece, portanto, que a fosforilação oxidativa é mais finamente acoplada a seus reguladores após o processo de aclimatação a altitudes elevadas, impossibilitando a maior produção de lactato nessa condição.

Green et al. (1992) sugeriram que o alto controle metabólico obtido é responsável pela redução na atividade glicolítica ocorrida com a aclimatação à altitude. Após aclimatação, ADP livre é menor e a relação ATP/ADP encontra-se elevada. Ressaltamos que a menor concentração de ADP e o concomitante aumento na de ATP com a aclimatação à altitude reduzem a atividade da glicólise por modulação negativa da PFK-I. Portanto, após aclimatação, os processos regulatórios da fosforilação oxidativa são mais eficientes.

A adrenalina pode estimular a glicólise por aumento na atividade da GP e PFK-I. A correlação entre lactato e adrenalina no plasma durante o exercício é alta. Nesse contexto, a concentração de lactato sanguíneo e a velocidade de seu aparecimento no sangue são correlacionadas com mudanças na concentração sanguínea de adrenalina durante a exposição aguda e crônica à altitude. Resultados obtidos sobre essa hipótese, ou seja, o papel da adrenalina no paradoxo do lactato em altitude demonstra que tanto indivíduos tratados com substância placebo quanto com β -bloqueadores apresentam baixa produção de lactato com a aclimatação à altitude. Portanto, essa hipótese não explica totalmente esse fenômeno induzido pela altitude.

Glicose e exercício físico

Em animais superiores em condições normais, alguns tipos de células (por exemplo, neurônios e eritrócitos) são totalmente dependentes de glicose como fonte de energia. Entretanto, outras células podem utilizar grandes variedades de combustíveis, e o músculo esquelético é o melhor exemplo a ser citado. De fato, os principais substratos energéticos do músculo esquelético são os CHO e lipídios. Entretanto, como visto em capítulos anteriores, enquanto os depósitos de lipídios corporais são elevados, os de CHO são limitados.

Do total de CHO estocado no corpo, os presentes no fígado e no sangue podem ser usados diretamente como glicose. O glicogênio muscular pode ser utilizado diretamente pelo músculo esquelético em exercício. Entretanto, sua utilização não se dá na forma de glicose, porque o músculo esquelético, ao contrário do fígado, não apresenta a enzima glicose-6-fosfatase responsável pela hidrólise da G6P à glicose. Os músculos durante a realização de exercício podem liberar grande quantidade de lactato, que são consumidos pelos músculos exercitados ou são convertidos em glicose no fígado. Finalmente, essa glicose pode ser captada pelos músculos em exercício. Portanto, glicose e glicogênio são as duas principais fontes de CHO para o músculo durante o exercício, sua importância relativa é dependente da intensidade do exercício praticado.

Apesar de os conhecimentos relativos à utilização muscular de glicose serem propagados há mais de 100 anos, somente nas décadas de 1960 e 1970 os aspectos quantitativos referentes à utilização de glicose pelos seres humanos foram devidamente investigados. Descobriu-se, nesse período, que a oxidação de glicose responde por 75% a 89% da oxidação total de CHO durante o exercício leve prolongado até a exaustão. De

fato, durante o exercício prolongado, quando o glicogênio se torna depletado, o consumo de glicose responde por 100% do metabolismo de CHO. Contudo, durante o exercício intenso de curta duração, a utilização muscular de glicose é sem importância, e o glicogênio muscular é a principal fonte energética utilizada.

O movimento da molécula de glicose do capilar para o interior muscular é dependente do gradiente de concentração de glicose, que é mantido pelo transporte sanguíneo de glicose para o músculo e pela velocidade de fosforilação da glicose à G6P no interior da fibra muscular. Além disso, a concentração de glicose livre na face interna do sarcolema determina o gradiente de glicose intracelular que, por sua vez, determina o transporte de glicose para o meio intracelular. Como a molécula de glicose é relativamente menor que os poros na parede do vaso capilar, o endotélio dos capilares é altamente permeável à molécula de glicose e não é considerado um fator limitante no suprimento de glicose para o músculo em exercício. A distância na difusão do sarcolema, quando a glicose deixa o capilar, pode, contudo, ser crítica.

Em fibras musculares de contração rápida, que são pouco irrigadas, a distância de difusão é maior que nas fibras de contração lenta, porque as últimas são bem irrigadas. Portanto, a fosforilação da glicose pela hexoquinase à G6P é importante, visto que mantém baixa a concentração intracelular de glicose livre. Neste capítulo nosso objetivo é discutir os principais processos envolvidos no consumo muscular de glicose e os efeitos do exercício físico e do treinamento sobre eles.

TRANSPORTE DE GLICOSE

Do exposto, pode-se dizer que a velocidade de transporte de glicose muscular nos variados tipos de fibras musculares é diferente, sendo menor nas de contração rápida comparado com as lentas. Além disso, as fibras de contração rápida não são capazes de sustentar altos valores de transporte de glicose como ocorre nas fibras de contração lenta.

Alguns dados justificam a importância do fluxo sanguíneo para o consumo muscular de glicose: a) o fluxo sanguíneo e o consumo de glicose muscular são correlacionados; b) aumento na velocidade do fluxo sanguíneo muscular é necessário para que a contração muscular induza consumo de glicose tecidual; e c) o aumento no suprimento sanguíneo de glicose com sua infusão intravenosa resulta em aumento acentuado no consumo de glicose tecidual em cães submetidos ao exercício físico, mesmo na presença de somatostatina que previne a hiperinsulinemia.

A concentração de glicose livre na face interna do sarcolema determina o componente intracelular do gradiente de glicose. Como consequência, a capacidade de mobilizar a glicose transportada é fundamental na determinação do fluxo tecidual de glicose. Portanto, a fosforilação da glicose pela hexoquinase, o primeiro passo no metabolismo da glicose, é importante porque mantém baixa a concentração intracelular de glicose livre. Por exemplo, no início ou durante o exercício intenso ocorre acúmulo de glicose livre no meio intracelular por causa da rápida ativação da glicogenólise. Isso é resultado do maior transporte de glicose para o meio intracelular com subsequente fosforilação desta, acarretando grande concentração de G6P acima da capacidade da via

glicolítica. Isso provoca inibição da hexoquinase pela G6P com liberação da glicose em vez de sua captação pelo músculo esquelético. Com o prosseguimento do exercício em intensidade moderada, esse efeito deixa de ser significativo.

Nos vários tipos celulares do corpo, o transporte de glicose relaciona-se com suas necessidades desse substrato. Exceto para os transportadores de glicose sódio-dependentes localizados na região apical da superfície do intestino delgado e nos rins (Figura 6.1), a família de transportadores inclui os que transportam glicose via difusão facilitada. Esses transportadores possibilitam o movimento de glicose através da membrana plasmática para dentro ou para fora de acordo com o gradiente químico de glicose, sem estarem acoplados à utilização de ATP.

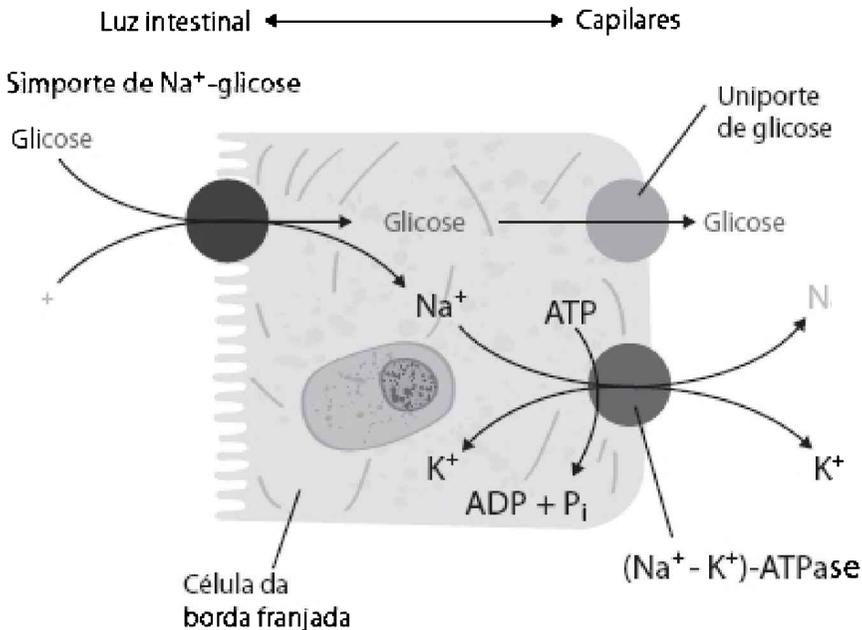


FIGURA 6.1 – Transportador de glicose sódio dependente.

Fonte: modificado de Voet, Voet e Pratt (2002).

Estudos verificaram que o transportador de glicose funciona como comporta, e, após a glicose ligar-se à proteína transportadora, seu transporte ocorre mediante mudança conformacional entre o estado aberto e o fechado das comportas externas e internas (Figura 6.2a). Esse modelo é baseado em estudos realizados com o transportador GLUT-1, que é ubíquo e responsável pelo transporte basal de glicose em muitas células, incluindo o músculo esquelético. Pesquisas estimaram que a proteína GLUT-1 encontra-se principalmente nos tecidos nervosos e pequena parte no sarcolema. A proteína GLUT-1 muscular não é translocada à membrana plasmática em resposta à insulina ou à contração muscular. Isso contrasta com o tecido adiposo em que a insulina aumenta a

quantidade de GLUT-1 na membrana plasmática em 2-5 vezes.

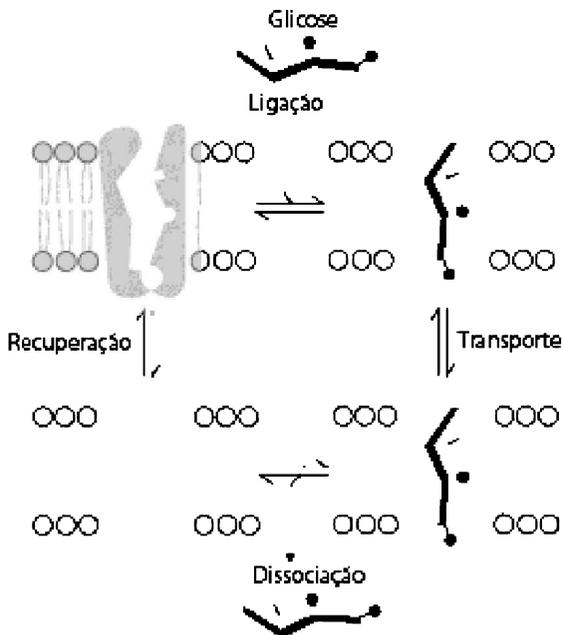


FIGURA 6.2a – Modelo para o transporte de glicose. A proteína de transporte alterna-se entre duas conformações mutuamente exclusivas.

Fonte: modificado de Voet, Voet e Pratt (2002).

As proteínas GLUT-2 e GLUT-3 são expressas principalmente no fígado, nas células β -pancreáticas e no cérebro, e esses transportadores são bem ajustados às suas funções por apresentarem altos e baixos K_m , respectivamente. De fato, o alto K_m do GLUT-2 propicia o transporte de glicose para o fígado e as células β -pancreáticas, quase que linearmente, com o aumento na glicose sanguínea, de forma que seu transporte não é limitado pelo aumento plasmático da glicose. Entretanto, o baixo K_m do GLUT-3 garante um fluxo constante de glicose para o tecido cerebral, mesmo na ocorrência de flutuações na concentração da glicose plasmática.

A proteína GLUT-4 (Figura 6.2b) é expressa quase exclusivamente nos músculos cardíaco, esquelético e tecido adiposo branco e marrom, que é denominado transportador de glicose dependente de insulina. Além disso, em tecidos musculares de ratos, o GLUT-4 é translocado para a membrana plasmática sob influência da contração muscular, podendo ser denominado transportador de glicose regulado pela insulina e contração muscular. Da quantidade de GLUT-4 presente no tecido muscular, determinou-se que somente 10% se encontram na membrana do sarcolema no estado basal. Dado interessante é o de que a maior parte do GLUT-4 muscular se encontra nos túbulos T, sendo possivelmente responsável também pelo transporte de glicose para o interior do tecido muscular, assim

como pelo impulso nervoso. De fato, a presença de albumina sérica no interior dos túbulos T demonstra que o fluido em seu interior se encontra em contato com o meio extracelular.

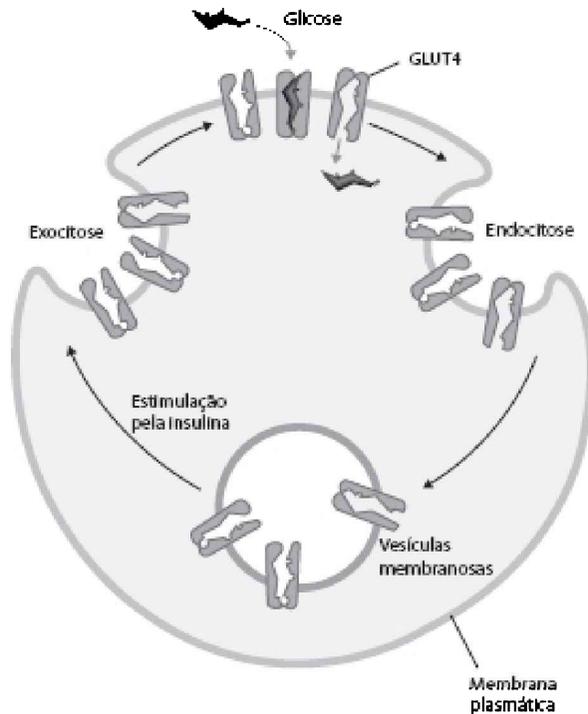


FIGURA 6.2b – Modelo para o transporte de glicose (GLUT-4). Nas células musculares e adiposas, a captação da glicose de vesículas membranosas contendo GLUT-4 é regulada pela exocitose, estimulada pela insulina.

Fonte: modificado de Voet, Voet e Pratt (2002).

O GLUT-5 é expresso principalmente no intestino delgado. Sua principal função é transportar frutose. O GLUT-7 é expresso no fígado. Quando a glicose é formada pela gliconeogênese ou glicogenólise, o passo final é a remoção do fosfato da G6P. A glicose-6-fosfatase é responsável por isso, e a glicose liberada fica primeiro confinada no retículo endoplasmático. Para ser liberada do fígado, a glicose deve ser transportada para fora desse compartimento celular, o que é executado pelo GLUT-7.

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO

Os transportadores de glicose GLUT-1 e 4 são expressos diferentemente nas fibras musculares de ratos, e a maior parte de ambos é encontrada em homogeneizados de músculos vermelhos. Além disso, a expressão de GLUT-4 no tecido muscular correlaciona-se com sua capacidade oxidativa, indicando que a expressão dessa proteína relaciona-se com o padrão de atividade dos vários tipos de fibras musculares conhecidos. Experimentos comprovaram esse fato pela deservação muscular que afetou mais acentuadamente os GLUT-4 de músculos vermelhos relativamente aos brancos. Contudo, o treinamento físico ou a estimulação crônica com impulsos elétricos aumenta o conteúdo de GLUT-4.

O aumento no transporte de glicose durante a estimulação muscular máxima com insulina e a contração muscular pode estar relacionado com o conteúdo de GLUT-4 muscular. Portanto, músculos constituídos principalmente por fibras vermelhas, que possuem alto conteúdo de GLUT-4, aumentam seu transporte de glicose em resposta à insulina mais que músculos constituídos por fibras glicolíticas, que possuem pouco GLUT-4. Além disso, há boa correlação entre o conteúdo muscular de GLUT-4 e o consumo de glicose.

A contração muscular também pode aumentar o transporte de glicose independentemente da presença de insulina, e seu efeito máximo relaciona-se com a presença de GLUT-4. A melhor correlação entre transporte de glicose e presença de GLUT-4 é obtida quando se associa a estimulação por insulina à contração muscular. Entretanto, o músculo sóleo de ratos, que é frequentemente utilizado nesses estudos, somente apresenta efeito da contração após período muito longo de estimulação. Além disso, quando a estimulação cessa, a recuperação do transporte de glicose normal ocorre em 8 minutos. Isso significa que medidas de transporte de glicose, após poucos minutos de estimulação, ocorrem com rápida reversão no processo. Todavia, quando a medida é realizada imediatamente após a estimulação, a velocidade de transporte de glicose no músculo sóleo é tão alta quanto a observada em fibras de contração rápida de músculos vermelhos. Esses dois tipos de fibras musculares apresentam praticamente o mesmo conteúdo de GLUT-4.

O mecanismo envolvido no fenômeno de indução de aumento no transporte de glicose pela contração muscular é pouco conhecido. O primeiro passo na iniciação da contração muscular é a despolarização do sarcolema com subsequente liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. O Ca^{2+} é necessário para a ativação da contração muscular, mas também há evidências de sua participação no aumento do transporte de glicose nesse tecido. A cafeína causa contração muscular pelo efeito de liberar o Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, mas, também, promove grande aumento no transporte de glicose tecidual, provavelmente sem atuação da despolarização da membrana muscular.

REGULAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE GLICOSE TECIDUAL

No músculo assim como em outros tecidos, a utilização da glicose é influenciada por três fatores: a) concentração sanguínea; b) capacidade do transportador; e c) metabolismo celular. A velocidade de transporte membranar de glicose é dependente do gradiente

transmembrar de glicose. Portanto, a velocidade de transporte de glicose é dependente da sua oferta do lado de fora da membrana muscular, que é a concentração intersticial de glicose. A glicose deixa o capilar muscular por difusão simples através de poros, porque a molécula de glicose (raio molecular de 4,4 Å) é bem menor que o tamanho médio do poro (50-200 Å), mas sua difusão pelo espaço intersticial é facilitada pelo ambiente aquoso presente nesse espaço. Apesar de dificuldades técnicas no acesso à glicose no compartimento intersticial, calculou-se que a concentração de glicose nesse compartimento é próxima da concentração sanguínea venosa.

No repouso no estado pós-absortivo, a glicose é consumida em baixa velocidade pelo músculo, e os lipídios são o substrato predominantemente utilizados, como indicado nas medidas de QR que são próximas a 7,0. A maior contribuição para o consumo de glicose, nesse caso, é conferida por tecidos não musculares, principalmente o cérebro. Além disso, a cinética de consumo de glicose no músculo em repouso pode ser descrita pela cinética de Michaelis-Menten, que apresenta K_m igual a 5-8 mM. Isso significa que variações na concentração sanguínea de glicose da ordem de 3,5-7,0 mM causam mudanças de 100% no consumo de glicose pelo músculo, simplesmente pela variação ocorrida na glicose plasmática. Além disso, como o $V_{máx}$ para o transporte de glicose com valores basais de insulina é baixo, o valor absoluto de transporte é pequeno mesmo na concentração plasmática de glicose igual a 7 mM.

No repouso, a insulina é o fator que mais influência o transporte muscular de glicose. Seu principal efeito é o de aumentar o $V_{máx}$ do transporte, apesar de já se ter relatado queda no K_m sob influência da insulina. Outro efeito importante da insulina é seu estímulo na síntese de glicogênio, principalmente por aumentar a atividade da enzima GS. O efeito da insulina no transporte muscular de glicose pode ser alterado pelo estado de atividade física. Quando esta se encontra diminuída, ou quando o músculo está desenergado, ocorre resistência à insulina, enquanto o oposto é verificado quando a atividade contrátil é aumentada. Esse efeito da deservação muscular ocorre provavelmente no receptor da insulina e não no transportador de glicose.

Durante o exercício físico, fatores como suprimento, transporte e metabolismo de glicose podem limitar o consumo tecidual de glicose. O exercício físico aumenta o consumo corporal de glicose em comparação com o repouso, e o principal fator responsável é sua utilização aumentada no músculo esquelético. Esse efeito é dependente da intensidade do exercício praticado, sendo possível observar liberação muscular de glicose no começo do exercício intenso, provavelmente porque a glicogenólise muito ativada resulta em formação de glicose pela enzima desramificadora do glicogênio. Essa glicose formada somada à que é transportada para o músculo pode exceder a capacidade da hexoquinase, resultando em reversão do gradiente de glicose que, ao contrário, reverte para efluxo e não influxo de glicose.

O mecanismo responsável pelo aumento da ação da insulina no músculo treinado não é conhecido. Entretanto, o treinamento promove aumento no conteúdo muscular de GLUT-4. Além disso, a dieta também pode influenciar a ação muscular da insulina. Em ratos, a dieta lipídica induz resistência à insulina que é melhorada pelo consumo de óleo de peixe ou pelo treinamento físico. Ressalta-se que o consumo desse óleo não é efetivo em diabéticos do tipo II.

Um fator adicional que contribui para a inibição da hexoquinase durante o exercício

intenso, além da G6P formada em excesso, é a mudança no seu grau de ligação à mitocôndria. Em cavalos, aproximadamente 38% da hexoquinase encontra-se ligada às mitocôndrias musculares no repouso, e após o exercício intenso, somente 7% permanecem ligadas. Isso é importante, porque, para qualquer intensidade de exercício, a diminuição no acoplamento da hexoquinase às mitocôndrias aparentemente aumenta o K_m para o ATP e diminui o K_i (constante de inibição) para a G6P, resultando em aumento na capacidade da G6P de inibir a enzima. Portanto, a G6P inibe a hexoquinase diretamente, mas, também, pela redistribuição da enzima não ligada às mitocôndrias, que é mais sensível à ação inibitória da G6P.

Em músculos perfundidos artificialmente ou sob efeito do exercício físico, verifica-se que o consumo de glicose muscular também é dependente do fluxo sanguíneo local. O mecanismo responsável por esse efeito relaciona-se provavelmente à manutenção da velocidade de perfusão que mantém a concentração intersticial de glicose, assim como a concentração de insulina. De fato, com o aumento no transporte de glicose pelo músculo em exercício, a concentração intersticial de glicose pode diminuir se ela não for transportada adequadamente. Assim, o aumento na perfusão muscular mais o aumento na abertura de mais capilares durante a contração diminui a distância média de difusão do capilar para a fibra muscular, aliviando, dessa forma, a queda na glicose intersticial promovida pelo consumo durante o exercício.

Uma vez transportada para o interior da fibra muscular, no exercício leve, a maior parte dessa glicose é oxidada. Durante o exercício intenso, demonstrou-se que a maior parte da glicose consumida acumula-se dentro do músculo, porque a fosforilação da glicose está inibida. Entretanto, o suprimento de glicose, durante o exercício em intensidade fixa varia em razão da concentração plasmática de glicose. Portanto, durante o exercício prolongado, o suprimento de glicose é caracterizado por ser quase constante durante a sua primeira parte e declina em seguida por causa da perda de capacidade do fígado em produzir e liberar glicose.

Durante o exercício na intensidade de 70% a 80% da potência aeróbia máxima, a glicose plasmática pode aumentar. No início da contração muscular, o transporte membranar de glicose aumenta rapidamente. Sugeriu-se que, durante o estágio inicial do exercício físico, ocorre acúmulo de G6P no músculo que inibe a hexoquinase, causando acúmulo de glicose livre nesse tecido. Contudo, assim que o exercício se prolonga, a concentração de G6P diminui, modificando o estado de inibição previamente imposto a essa enzima. No exercício muito prolongado, apesar de haver poucos dados, é provável que o consumo de glicose diminua em razão do consumo aumentado de ácidos graxos livres.

O metabolismo de glicogênio e glicose divide a mesma via de catabolismo até G6P. Como visto em capítulos anteriores, a maior parte do glicogênio é degradada pela GP, que cliva ligações α -1,4 da molécula de glicogênio formando G1P, que é convertida rapidamente em G6P. Além disso, alguma parte do glicogênio é degradada pela enzima desramificadora, que cliva ligações α -1,6 no ponto de ramificação da molécula de glicogênio.

Aproximadamente 6% a 7% do glicogênio muscular é degradado à glicose, mas essa

porcentagem varia com o conteúdo de glicogênio. Portanto, como a molécula de glicogênio apresenta tamanho finito, e porque na alta concentração de glicogênio mais unidades glicosídicas estão localizadas na porção externa, com menos ramificações, em que as ligações α -1,4 predominam, é possível que o glicogênio seja degradado inicialmente pela GP, com concomitante formação de G6P.

Independentemente de a formação de glicose livre muscular ser ou não significativa, o catabolismo do glicogênio leva à formação de G6P que é um potente inibidor da hexoquinase quando esse metabólito acumula-se no meio intracelular. Portanto, a glicogenólise acelerada pode diretamente provocar acúmulo de glicose livre intramuscular pela ação da enzima desramificadora, ou, indiretamente, via inibição da hexoquinase. Esse efeito promove diminuição na concentração do gradiente de glicose que promove seu transporte intracelular. Portanto, a glicogenólise aumentada pode inibir o consumo e a utilização intramuscular de glicose.

Em músculos de ratos em contração perfundidos e condicionados com altos valores de glicogênio, a velocidade da glicogenólise é aumentada e o consumo da glicose diminuído, em comparação a músculos condicionados com glicogênio normal ou abaixo desse valor. Contrações induzidas em músculos com valores iniciais de glicogênio altos promovem grande aumento na G6P e na glicose livre do que contrações em músculos pobres em glicogênio. Isso sugere que a diminuição no consumo da glicose ocorre via inibição da hexoquinase e pelo acúmulo de glicose livre. Isso, também, ocorre em humanos que apresentam mais consumo de glicose durante o exercício físico em membros depletados de glicogênio que no membro contralateral. Além disso, o consumo de glicose correlaciona-se positivamente com a porcentagem de fibras musculares depletadas de glicogênio e inversamente com a concentração intramuscular de G6P.

Durante o exercício prolongado, ácidos graxos constituem o principal substrato alternativo à glicose e, na década de 1960, propôs-se aquilo que foi denominado ciclo glicose-ácidos graxos, com base em experimentos com coração de ratos. De acordo com a proposta, o aumento no suprimento e na oxidação de ácidos graxos pelo músculo esquelético promove inibição da enzima piruvato desidrogenase e PFK-I, em razão do aumento na produção de citrato, resultando em menor consumo de glicose tecidual, principalmente via inibição da hexoquinase pela G6P. Contudo, apesar de evidências de operação desse ciclo no miocárdio e no músculo esquelético no repouso durante estimulação com insulina, os dados disponíveis são contrários à sua presença no músculo esquelético durante o exercício.

Na total ausência de insulina o músculo esquelético contraído *in vitro* consome glicose. Portanto, nenhum fator humoral é necessário para o músculo consumir glicose. Contudo, o consumo de glicose muscular durante o exercício eleva-se menos em cães deficientes de insulina que em animais controle. Além disso, ocorre efeito sinérgico da insulina no exercício físico, ou seja, a grande resposta da contração muscular no consumo de glicose é obtida na presença de insulina e não na sua ausência.

Parte desse efeito da insulina explica-se pela sua ação antilipolítica, porque o aumento na concentração de ácidos graxos no plasma pode reduzir o consumo muscular de glicose. Além disso, a deficiência de insulina aumenta a secreção de catecolaminas,

que age estimulando a liberação de ácidos graxos circulantes. Todavia, a adrenalina, ao estimular a glicogenólise, aumenta a concentração intracelular de G6P, que diminui o consumo de glicose pelo tecido muscular.

Uma vez que a adrenalina estimula a lipólise, seu aumento durante o exercício pode contribuir para o incremento na concentração de ácidos graxos nesse compartimento, que propicia, como consequência, queda no consumo de glicose tecidual. De fato, α -bloqueadores diminuem a concentração plasmática de ácidos graxos e a glicogenólise muscular, com aumento paralelo no consumo de glicose nesse tecido por animais em exercício. Além disso, a adrenalina pode diminuir a atividade intrínseca do GLUT-4.

O treinamento físico diminui a utilização de glicose durante o exercício em comparação com o estado pré-treino, e esse mesmo treino em condições aeróbias aumenta o conteúdo muscular de GLUT-4. Portanto, o aumento no GLUT-4 muscular pelo treinamento físico prolongado não parece ser importante para o metabolismo durante o exercício, mas durante o repouso, porque facilita o processo de recuperação do glicogênio muscular. Além disso, como visto anteriormente, a glicose ingerida é desviada do fígado para uso muscular no processo de síntese de glicogênio.

Mesmo assim, em comparação ao repouso, o transporte de glicose muscular tem capacidade aumentada durante a contração muscular em razão do aumento no número e, possivelmente, na atividade de GLUT-4 no sarcolema e nos túbulos T. Além dessa estimulação no transporte de glicose, independentemente de insulina, a contração muscular, ao depletar o glicogênio muscular, também ativa a GS. Alguns estudos realizados *in vitro* demonstraram que a reversão completa do aumento no transporte de glicose, induzida pela contração muscular, pode ocorrer na ausência de síntese de glicogênio, de fatores humorais e de síntese proteica. Contudo, no final do exercício, o fluxo sanguíneo muscular diminui rapidamente e atinge valores pré-exercício em 15-45 minutos, dependendo da carga utilizada. Ou seja, o suprimento de glicose diminui rapidamente após o exercício, o que pode contribuir para a rápida queda no suprimento muscular de glicose depois dele.

BIOSSÍNTESE DE GLICOGÊNIO APÓS O EXERCÍCIO

A síntese de glicogênio muscular, após o exercício, ocorre em duas fases, que são distinguidas pelas suas dependências na insulina e na cinética. Na primeira fase, a permeabilidade sarcolemal à glicose é alta. Essa fase ocorre imediatamente após o exercício e é independente de insulina. Na segunda fase, a concentração intracelular de glicogênio é quase normalizada, e o consumo de glicose não é elevado na ausência de insulina, e sua ação é elevada.

Com base em estudos de pesquisadores escandinavos, tornou-se aparente que há aumento na utilização de glicogênio muscular, como fonte de energia com incremento na

intensidade do exercício, e que a ocorrência de fadiga se observa em paralelo à sua depleção. Demonstrou-se, também, que a potência aeróbia é diretamente relacionada à quantidade de glicogênio muscular, e que a manutenção do desempenho no exercício intenso não é possível com a queda nos depósitos de glicogênio muscular. De fato, se a única fonte de energia for o glicogênio muscular, o exercício físico moderado pode depletá-lo em aproximadamente 90 minutos. Portanto, como o glicogênio é de fundamental importância para o desempenho físico, sua ressíntese constitui importante parte do processo de recuperação após o exercício.

Em seguida ao exercício e com adequado consumo de CHO, o glicogênio muscular é rapidamente ressintetizado. A velocidade de síntese do glicogênio, após o exercício, é negativamente relacionada com a concentração de glicogênio. Ou seja, a mais alta velocidade de sua síntese é observada durante as primeiras horas de recuperação. Após 24 horas de recuperação com adequado suprimento de CHO, o glicogênio é restaurado próximo aos valores pré-exercício e, com mais dois ou três dias, o glicogênio muscular pode exceder os valores pré-exercício.

No exercício com apenas um membro inferior, a recuperação do seu glicogênio muscular ocorre somente no membro depletado dele, e depois de três dias, o glicogênio muscular atinge valores duas ou três vezes acima do membro não exercitado. A recuperação do glicogênio muscular também pode ocorrer durante o exercício, se este for realizado em baixa intensidade. Em estudo sobre supercompensação de glicogênio, foi utilizada combinação de exercício prolongado e dieta livre de CHO, seguida de consumo de dieta rica em CHO. Outros estudos demonstraram que o músculo supercompensa glicogênio mesmo sem o período de dieta livre de CHO, bastando que o atleta diminua o ritmo de treinamento e aumente o consumo de CHO.

O substrato para a ressíntese de glicogênio é a glicose circulante, portanto, esse processo é dependente da oferta adequada de glicose para o tecido muscular. Ou seja, a velocidade de síntese de glicogênio aumenta com o consumo de CHO e, quando o consumo de glicose é de 0,7 g de glicose/kg/h, ocorrendo estabilização da síntese no valor de 0,1 mmol/kg/min. Com a injeção intravenosa de glicose o aumento passa para 0,42 mmol/kg/min. A maior velocidade de síntese de glicogênio no último caso é atribuída à estimulação mais rápida da insulina, relativamente ao consumo oral. Portanto, o consumo de grande quantidade de CHO durante a fase inicial de recuperação é essencial para a obtenção de valores máximos na recuperação do glicogênio muscular.

Estudos com biópsia muscular obtiveram o valor de síntese de glicogênio de 0,7 mmol/kg/min durante as fases iniciais de recuperação (30 minutos) quando a técnica utilizada foi a RMN com carbono 13 (^{13}C -RMN). A maior velocidade obtida ocorreu no grupo jejuado com glicogênio muscular inferior a 25% dos valores iniciais. Em experimentos utilizando membros de ratos perfundidos com ^{14}C -lactato, demonstrou-se sua incorporação no glicogênio muscular em músculos de contração rápida. Demonstrou-se assim, com esse experimento, que a glicogênese ocorre *in vivo* a partir de lactato

mantido em altas concentrações sanguíneas.

Outros trabalhos mostraram que a síntese de glicogênio nas fases iniciais de recuperação pós-exercício é similar à velocidade de desaparecimento do lactato formado e não pode ser explicada pela utilização da glicose circulante. Com base nesses dados, sugeriu-se que a gliconeogênese ocorre em músculos de humanos *in vivo* durante condições de alta concentração intramuscular de lactato.

Sabe-se que a fração da GS presente na forma ativa (GSi) aumenta durante o período de recuperação após o exercício prolongado. A conversão da GSd para GSi é estimulada pela insulina. Visto que tanto a sensibilidade como a resposta muscular à insulina estão elevadas após o exercício, os aumentos na GSi após o exercício podem estar diretamente relacionados à ação da insulina. A porcentagem de GSi presente é inversamente relacionada com o glicogênio muscular, sendo seu conteúdo, portanto, importante fator no controle da velocidade da glicogênese.

Sugeriu-se que, durante o processo de degradação do glicogênio muscular, GS e GP são liberadas do complexo glicogênio-proteína, tornando incapaz a desfosforilação da GSd. O glicogênio também parece ser ativador da proteína fosfatase-1 e inibidor da fosforilase quinase, portanto, baixos valores de glicogênio favorecem a conversão da GS em GSi. Ressalta-se que esse efeito é aditivo ao da insulina e ambos são independentes. Além disso, a desfosforilação da GSd é estimulada pela G6P. Portanto, o aumento na atividade da GSi pós-exercício pode ser explicado em razão da queda no glicogênio muscular, do aumento na G6P e da estimulação pela insulina.

A ressíntese do glicogênio muscular está associada ao aumento na atividade da GSi e há relação linear entre glicogênese e atividade dessa enzima no músculo esquelético. Essa relação é tempo-dependente, e a maior velocidade de síntese de glicogênio ocorre imediatamente após o exercício e não após 1 hora, considerando-se a mesma atividade observada para a GSi. Esse comportamento foi observado em humanos. Essa rápida ressíntese de glicogênio muscular imediatamente após o exercício corresponde a somente 2%-13% da atividade da GSi. Esse dado contrasta com o obtido para o fígado, mas demonstra que a atividade máxima da GSi não é suficiente para explicar a alta velocidade de síntese de glicogênio observada *in vivo* nas primeiras horas após o término do exercício.

Apesar de a síntese de glicogênio ser relativamente rápida nas primeiras horas após o exercício, no geral, o processo é lento. Essa baixa velocidade de síntese de glicogênio muscular pode, em teoria, ser explicada pela ocorrência simultânea de catabolismo e anabolismo nesse tecido. Evidências de presença do ciclo glicogênio/G1P foram apresentadas, mas sua velocidade é 100 vezes menor que a atividade da GSi. Outra explicação alternativa para a baixa velocidade da glicogênese muscular é a também baixa concentração de UDP-glicose, que é o substrato da GS. O aumento na GSi pós-exercício e o incremento na estimulação do transporte de glicose mediado pela insulina são revertidos após 24 horas quando os valores pré-exercício de glicogênio são atingidos. Portanto, o mecanismo da supercompensação do glicogênio muscular ainda não está esclarecido.

A dependência da síntese de glicogênio pelo consumo de CHO sugere que a disponibilidade de substrato influencia a velocidade da glicogênese. O transporte de glicose celular é regulado e sofre influência da atividade contrátil e da insulina, havendo evidências indiretas de influências do transporte de glicose na velocidade de síntese de glicogênio. Em ratos transgênicos com superexpressão de transportadores de glicose, mas com atividade normal de GSi e concentração de G6P, ocorre aumento em dez vezes na síntese de glicogênio, demonstrando que sua ressíntese não é dependente da ativação covalente ou alostérica da GS pela G6P. A possibilidade de que o aumento no transporte de glicose pode interferir na síntese de glicogênio via aumento na UDP-glicose não foi totalmente considerada.

Pode-se dizer, portanto, que o aumento na síntese de glicogênio, após o exercício, é determinado pelo incremento na desfosforilação da GS (conversão em GSi) e por sua ativação simultânea pela G6P. O aumento na GSi durante a recuperação é consequência da queda no glicogênio, da estimulação pela insulina e do aumento na G6P. O mecanismo de vários fatores envolvendo a síntese de glicogênio não é claro (supercompensação do glicogênio, influência do glicogênio na relação GSi/GSd e o efeito do transporte de glicose no aumento da glicogênese).

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CHO

O exercício físico promove aumento na permeabilidade muscular à glicose, na sensibilidade à insulina e na atividade da GS. Contudo, esses efeitos não são suficientes para resultar em recuperação rápida do glicogênio muscular, porque ocorre pequeno aumento na quantidade de glicogênio muscular na ausência de consumo de CHO. Nesse caso, os fatores provavelmente envolvidos são: depressão na insulina e aumento na quantidade de ácidos graxos sanguíneos.

O consumo de CHO após o exercício estimula provavelmente a GS pelo aumento na concentração sanguínea de insulina e na concentração de glicose. O último efeito contribui para aumentar o transporte de glicose intramuscular, que eleva a quantidade de G6P e ativa a GS. Uma vez que a insulina é necessária para a recuperação do glicogênio e sua supercompensação, é possível que a hiperinsulinemia, após o consumo constante de CHO, seja responsável pelo aumento na sensibilidade da GS à G6P. Além disso, a atividade da hexoquinase é aumentada durante vários dias de consumo de CHO.

Demonstrou-se, em indivíduos em exercício até a exaustão, que a dieta rica em lipídios e proteínas seguida de dieta rica em CHO promove a concentração muscular de glicogênio de 205,5 $\mu\text{mol/g}$ de peso úmido. Isso representa 100% de aumento acima dos valores iniciais de glicogênio muscular. Quando a dieta rica em CHO precede a rica em proteínas e lipídios, o músculo esquelético apresenta 183,9 $\mu\text{mol/g}$ de tecido úmido. Com isso, sugeriu-se que o aumento no glicogênio muscular ocorre principalmente quando ocorre período de dieta pobre em CHO seguida de exercício físico.

Assim, recomendou-se a seguinte estratégia para se aumentar o glicogênio muscular associando-se exercício e dieta:

- depletar o glicogênio muscular com exercício exaustivo; ingerir dieta livre de CHO por três dias; depletar os estoques de glicogênio remanescentes com mais exercício intenso; consumir dieta rica em CHO por três dias.

Alguns problemas foram relatados quanto a esse procedimento:

- os três dias sem consumo de CHO podem causar hipoglicemia, irritabilidade e fadiga crônica; o exercício exaustivo realizado antes da competição pode resultar em lesões, dores, fadiga e prejudicar a recuperação antes do evento.

Em razão disso, desenvolveu-se procedimento menos drástico para efetivar o aumento no glicogênio muscular, associando-se o treinamento normal com consumo moderado de CHO (dieta com 50% de CHO) nos primeiros três dias de treinamento e consumo elevado de CHO (dieta com 70% de CHO) nos três dias que antecedem a competição.

Recomendou-se que o atleta treinado em potência aeróbia deve consumir de 7 a 8 gramas de CHO/kg de peso corporal/dia para manter a concentração de glicogênio muscular normal durante o treinamento. Antes da competição, como já mencionado, o músculo esquelético e o fígado devem maximizar seus estoques de glicogênio. Para se obter bons resultados sem riscos de lesões, recomenda-se o treinamento intenso realizado sete dias antes da competição para reduzir os estoques de glicogênio muscular. Durante os primeiros três dias, o treinamento deve ser moderado na duração e na intensidade, com consumo de dieta balanceada composta de 50% de CHO. Nos três dias subsequentes, o treinamento deve ser diminuído progressivamente e o consumo de CHO aumentado para 70%. Isso pode resultar em valores similares aos obtidos pelo procedimento clássico de incremento no glicogênio muscular, mas com menos estresse e fadiga.

Para a recuperação rápida do glicogênio muscular, recomenda-se consumir 1 g/kg de peso corporal imediatamente após a competição ou o treinamento. A continuidade do consumo deve ser a cada duas horas até seis horas após o treinamento ou o exercício realizado. O aumento na quantidade ingerida acima de 1,0-1,5 g/kg de peso corporal parece não promover efeito adicional e pode causar náuseas e diarreia. Suplementos com glicose ou polímeros de glicose parecem ser mais efetivos em comparação a suplementos à base de frutose. Mas algum consumo de frutose é recomendado, porque ela é mais efetiva na recuperação do glicogênio hepático, relativamente ao músculo esquelético. Além disso, a adição de proteínas também se mostrou efetiva no efeito do CHO em recuperar o glicogênio depletado pelo exercício. Apesar de o estado sólido ou líquido do CHO não ter demonstrado diferença na recuperação do glicogênio muscular, o consumo em solução é recomendado, porque facilita sua absorção, além de ocorrer a rápida reidratação.

O fígado pode apresentar problemas metabólicos quando a concentração de frutose no sangue está muito alta (mais que se poderia adquirir apenas pela ingestão de alimentos que contenham frutose). Quando a concentração de frutose é alta, a frutose-1-fosfato pode ser produzida mais rapidamente que pode ser consumida. Isso pode resultar em esgotamento dos estoques de Pi do fígado. Além disso, a frutose para ser convertida em intermediário da via glicolítica necessita da atuação de sete enzimas, e três delas utilizam ATP para fosforilar seus intermediários. Isso pode acelerar a formação de lactato intra-hepática por causa da aceleração de sua via glicolítica para suprir o ATP requerido no consumo de frutose.

Na primeira metade do século XX reconheceu-se a importância do consumo de CHO durante o exercício para o desempenho físico. Acreditou-se que seu consumo, nessa condição, era consequência da manutenção alta nos valores de oxidação de CHO por tornar possível o maior aporte de CHO para o músculo esquelético. Além disso, verificou-se que a glicose é liberada menos intensamente do fígado com consumo de CHO durante o exercício físico. Verificou-se ainda que o consumo de glicose muscular é aumentado pela ingestão de CHO durante o exercício. Esse procedimento também resulta em queda na concentração de ácidos graxos no plasma.

A ingestão de CHO na frequência de 13 g/h é insuficiente para alterar a resposta de hormônios glicorreguladores ao exercício prolongado ou o tempo de indução de fadiga. Entretanto, a ingestão de CHO na frequência de 30-60 g/h é normalmente eficaz no aumento do desempenho físico. O benefício da sua ingestão é maior quando ingerido antes da depleção das fontes endógenas de CHO, por exemplo, 30 minutos antes do ponto de fadiga. Ou seja, sua ingestão no ponto de fadiga não é eficiente em aumentar o desempenho físico, sendo melhor iniciar seu consumo no começo do exercício e mantê-lo durante todo o evento.

Lipídios e exercício físico

Durante o exercício físico prolongado, o músculo esquelético pode utilizar como substrato energético tanto CHO como lipídios. Contudo, lipídios como fonte de energia apresentam vantagens sobre os CHO, porque sua densidade energética é de 38 kJ/g relativamente aos CHO, que é de 18 kJ/g. Como CHO são armazenados com H₂O (2 g de água por g de CHO estocado), isso significa que mudanças no conteúdo do glicogênio muscular podem causar efeitos significativos no volume tecidual. Por isso, a capacidade de estocagem muscular e hepática de glicogênio é limitada. Entretanto, lipídios podem ser estocados no corpo em grandes quantidades e na forma anidra, ou seja, lipídios são combustíveis mais eficientes por unidade de peso.

Na condição de repouso e no exercício realizado em baixa intensidade, a oxidação de ácidos graxos contribui consideravelmente na ressíntese de ATP. Com o aumento na intensidade do exercício, ocorrem mudanças na regulação metabólica que favorecem a maior utilização de CHO. Entretanto, a pequena quantidade de CHO disponível impõe limitações na manutenção da intensidade elevada no exercício prolongado. Portanto, é mais vantajoso para o atleta utilizar lipídios durante o exercício prolongado intenso e poupar CHO para os momentos finais em que necessita impor maior intensidade a sua execução.

Apesar de os aminoácidos de cadeia ramificada e alguns outros aminoácidos poderem ser oxidados pelo músculo esquelético, suas contribuições para o total da energia requerida são consideradas muito pequenas durante o exercício prolongado. Portanto,

as duas principais fontes de energia para a contração muscular são os CHO e os lipídios.

Ácidos graxos apresentam algumas propriedades que os distinguem dos CHO, além da insolubilidade na água. Por exemplo, expressa em termos energéticos, a quantidade de CHO estocada no corpo é de aproximadamente 8000 kJ. Além disso, lipídios estocados encontram-se em grandes quantidades e podem fornecer energia por vários dias, enquanto o glicogênio corporal torna-se depletado em 60 a 90 minutos de exercício contínuo. De fato, estimou-se que a corrida de maratona requer em torno de 80 kJ/min para o atleta de elite. Se fosse possível utilizar nessa corrida somente lipídios ou CHO como fonte de energia, os estoques de CHO durariam somente 95 minutos e os de lipídios por volta de 119 horas.

Apesar de o estoque de lipídios do tecido adiposo ser o mais importante, o músculo esquelético também o apresenta, com as fibras do tipo I tendo a maior quantidade de triacilgliceróis em comparação às do tipo II. É também encontrada uma pequena fração de ácidos graxos no sangue transportada em lipoproteínas ou em albuminas. Quando são metabolizados, ácidos graxos fornecem energia na forma de ATP em maior quantidade em comparação à glicose. Ou seja, a molécula de glicose pode fornecer energia suficiente para a síntese de 38 ATP, enquanto uma molécula de ácido esteárico, por exemplo, fornece 147 ATP. Entretanto, são necessárias mais moléculas de O_2 para a oxidação de ácidos graxos relativamente à da glicose. De fato, a oxidação de uma molécula de glicose requer 6 moléculas de O_2 enquanto, por exemplo, a oxidação completa do ácido esteárico necessita de 26 moléculas de O_2 .

Apesar dessas vantagens quantitativas dos ácidos graxos, por unidade de tempo, mais ATP é derivado da glicose em comparação à oxidação de ácidos graxos. De fato, quando ocorre oxidação de ácidos graxos circulantes, a velocidade máxima de produção de ATP é de 0,4 mols/min, enquanto o catabolismo aeróbio ou anaeróbio de glicogênio muscular fornece respectivamente 1,0 e 2,4 mol de ATP/min.

Como a via metabólica de degradação aeróbia de CHO e lipídios é idêntica após a formação de acetil-CoA no ciclo de Krebs, acredita-se que os passos limitantes da oxidação de ácidos graxos possam estar localizados, primeiro, no seu transporte do sangue para o interior celular e, depois, no meio intracelular, na ativação do ácido graxo (formação de acil-CoA-graxo), no seu transporte para o interior mitocondrial com a participação de carnitina e na β -oxidação, onde o ácido graxo ativado é oxidado.

Em experimentos utilizando RER, demonstrou-se que, quando o organismo encontra-se em exercício físico prolongado, a utilização predominante de lipídios faz que seu valor situe-se próximo a 0,69-0,70, enquanto o valor passa para 1,0 quando se utiliza mais CHO relativamente aos lipídios. Demonstrou-se, também, que a contribuição relativa de CHO e lipídios como fonte de energia, durante o exercício, depende da sua

intensidade, da duração e da dieta consumida previamente à realização do exercício. Observou-se posteriormente que no repouso a contribuição energética de lipídios situa-se acima dos 50%. Outro dado importante é o de que o consumo de ácidos graxos continua sendo significativo durante o exercício realizado na intensidade próxima de 65% a 80% do VO_2 máx. Acima dessa intensidade, CHO passa a contribuir de forma predominante.

Durante muito tempo se investigou e ainda continua sendo investigado o papel dos CHO no processo de contração muscular em exercício, encontrando-se inúmeras informações sobre seus papéis em situação de exercício físico. Entretanto, o mesmo não se pode dizer a respeito dos lipídios. Dessa forma, ainda há muitas lacunas no conhecimento científico sobre o papel dos lipídios como combustíveis energéticos durante o exercício físico e os processos alterados pelo treinamento. Mesmo assim, neste capítulo, os principais assuntos a serem discutidos são: a) lipólise; b) mobilização de ácidos graxos; c) transporte sanguíneo de ácidos graxos; e d) consumo tecidual e oxidação. Pretendemos, também, descrever os mecanismos regulatórios envolvidos na utilização de lipídios durante o exercício físico, assim como as modificações que ocorrem no organismo em decorrência do treinamento físico e da intervenção alimentar.

NOMENCLATURA

Algumas considerações conceituais devem ser feitas antes de iniciarmos o assunto específico abordado neste capítulo, ou seja, a nomenclatura dos ácidos graxos utilizados pelo músculo esquelético em exercício. Por exemplo, deve-se distinguir ácidos graxos esterificados de outros que não estão assim ligados ao glicerol. Os ácidos graxos que não estão esterificados formando mono, di ou triacilgliceróis são denominados ácidos graxos não esterificados (“NEFA”) ou ácidos graxos livres. Esse último termo é ambíguo porque, no plasma, os ácidos graxos estão ligados à albumina ou a lipoproteínas e não são encontrados livres. Portanto, a expressão ácidos graxos será empregada para designar ácidos graxos não esterificados, mas que podem estar ligados à albumina ou a proteínas de transporte.

Ácidos graxos com uma dupla ligação são denominados ácidos graxos monoinsaturados, enquanto os que apresentam mais duplas ligações denominam-se ácidos graxos poli-insaturados. A posição da dupla ligação também é normalmente indicada, por exemplo, $C_{20:4}$ ($n=3$), que significa que esse ácido graxo com 20C apresenta quatro duplas ligações começando no C3 contando a partir do grupo metila terminal. Outra forma de indicar o ácido graxo e a posição da dupla ligação é $C_{20:4\omega 3}$.

Em humanos são encontrados ácidos graxos com cadeia de carbono em torno de C_{14} a C_{24} , mas alguns de cadeia curta ou maiores que estes também podem ser encontrados. Ácidos graxos com cadeia de C_8 ou C_{10} são denominados ácidos graxos de cadeia média, enquanto aqueles com cadeia com seis ou menos carbonos são denominados ácidos graxos de cadeia curta. Os ácidos graxos mais abundantes apresentam cadeia

com C₁₂ ou mais. Dos ácidos graxos de cadeia longa, o ácido palmítico (C₁₆) e o ácido oleico (C₁₈, com uma dupla ligação) são os mais abundantes. Ácidos graxos que não apresentam duplas ligações na cadeia hidrocarbonada são denominados *ácidos graxos saturados*, e aqueles com uma ou mais duplas ligações denominam-se *ácidos graxos insaturados*.

Lipídios que podem ser oxidados como fonte de energia são os ácidos graxos e os triacilgliceróis intra e extracelulares. Triacilgliceróis plasmáticos são, geralmente, incorporados em lipoproteínas como os quilomicrons, VLDL, LDL, IDL e HDL. A VLDL é a principal lipoproteína de transporte de triacilgliceróis do fígado para o tecido adiposo e os músculos, enquanto a HDL transporta colesterol da periferia do corpo para o fígado. Os quilomicrons são formados no intestino e servem para o transporte de ácidos graxos absorvidos na dieta. Assim, acredita-se que os quilomicrons e a VLDL exerçam o principal papel no metabolismo energético durante o exercício, enquanto a LDL, IDL e HDL provavelmente não exerçam papel significativo no abastecimento energético do músculo esquelético. Os corpos cetônicos (acetoacetato e β-hidroxiacetato) podem servir como combustíveis, enquanto o glicerol pode ser convertido em glicose na gliconeogênese hepática e ser reoxidado como glicose.

SUPRIMENTO MUSCULAR DE ÁCIDOS GRAXOS

Fontes de ácidos graxos para o tecido muscular incluem ácidos graxos plasmáticos liberados do tecido adiposo pela ação da lipase sensível a hormônios (Figura 7.1), ácidos graxos circulantes em lipoproteínas que se tornam disponíveis ao tecido muscular pela ação da lipase de lipoproteína muscular e ácidos graxos liberados de fontes endógenas musculares pela ação da lipase muscular sensível a hormônios. Portanto, tanto ácidos graxos estocados no tecido adiposo, como os que entram na circulação após a alimentação podem servir como substrato energético para a fibra muscular, além dos seus estoques endógenos.

Muitos tecidos apresentam quantidade limitada de lipídios. Para que sua recuperação ocorra de maneira eficiente, o suprimento contínuo partindo do tecido adiposo ou da dieta é fundamental. A velocidade de mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo depende de:

- velocidade da lipólise;
- velocidade da reesterificação do ácido graxo no interior do adipócito;
- velocidade de transporte do ácido graxo do tecido adiposo para o sangue.

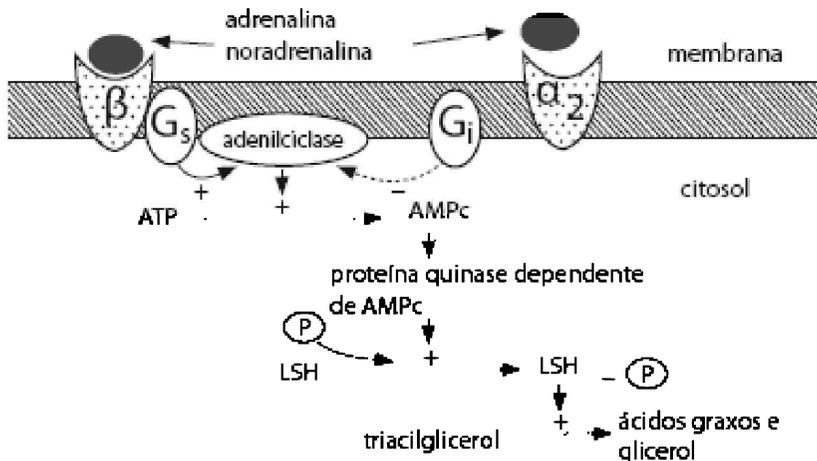


FIGURA 7.1 – Catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) ligam-se aos receptores adrenérgicos e ativam a proteína G, que ativa, por sua vez, a adenilciclase. A adenilciclase catalisa a formação de AMPc a partir do ATP. AMPc ativa uma proteína quinase específica que fosforila e, portanto, ativa a lipase sensível a hormônios (LHS), que hidrolisa triacilgliceróis em ácidos graxos e glicerol. (–) bloqueio; (+) estímulo.

Fonte: modificado de Horowitz (2001).

No tecido adiposo, ácidos graxos são mobilizados continuamente pela lipólise, que pode ser iniciada pelo sistema nervoso simpático. Passo importante na lipólise é a clivagem enzimática do triacilglicerol presente no citoplasma do adipócito. Os ácidos graxos localizados nas posições 1 e 3 podem ser clivados pela lipase sensível a hormônios. O monoacilglicerol remanescente é hidrolizado pela lipase de monoacilglicerol, que é específica para a posição 2 no triacilglicerol.

O glicerol não pode ser reutilizado pelo adipócito para formar triacilglicerol novamente, porque o adipócito não apresenta a enzima glicerol quinase. O glicerol é uma molécula pequena que pode se difundir facilmente através da membrana celular para o sangue. Portanto, todo glicerol produzido pela lipólise no adipócito é liberado na circulação e é, geralmente, usado como índice de lipólise corporal. Ao contrário do glicerol, ácidos graxos liberados na lipólise podem ser reesterificados para formar novo triacilglicerol, processo denominado ciclo triacilglicerol-ácido graxo.

A velocidade da lipólise é dependente da ativação da lipase sensível a hormônios. O sistema nervoso simpático (adrenalina) parece ser seu principal fator estimulante, mas a insulina é seu principal hormônio contrarregulador. Estudos demonstraram que além das catecolaminas, os glicocorticoides, o hormônio estimulante da tireoide e o hormônio de crescimento são bons agentes estimulantes da lipólise. Entretanto, lactato, corpos cetônicos e insulina exercem efeito inibitório sobre a lipase sensível a hormônios.

O processo estimulatório da lipólise envolve diversos passos, iniciando-se pela ativação do sistema da adenilciclase, que ativa o sistema da proteína quinase (Figura 7.1). A proteína quinase, por sua vez, ativa a lipase por fosforilação. A insulina atua

principalmente ativando a fosfodiesterase que degrada AMPc a AMP, prevenindo a ativação da lipase. Contudo, a cafeína é um conhecido estimulante da adenilciclase, que promove estímulo potente na lipólise. Esse fato justifica a tentativa feita por alguns treinadores e atletas de elevar o consumo de cafeína para estimular a lipólise já no início do exercício e poupar o glicogênio muscular.

MECANISMO REGULADOR DA LIPÓLISE

A função primária do tecido adiposo é estocar e liberar energia na forma de ácidos graxos em resposta às necessidades energéticas do corpo. Como descrito acima, a lipólise no tecido adiposo é iniciada com a ligação do hormônio no seu receptor localizado na membrana celular. O receptor está acoplado a proteínas G estimulatórias, que ativam a enzima adenilciclase, formando AMPc a partir do ATP. O AMPc liga-se a subunidades regulatórias da proteína quinase A, liberando suas subunidades catalíticas. Estas, por sua vez, fosforilam e ativam a lipase sensível a hormônio, que é a enzima limitante da velocidade da lipólise tecidual. Portanto, compreender a funcionalidade dessa enzima é um passo fundamental no processo envolvido na liberação de ácidos graxos no sangue e no seu transporte para os sítios do seu consumo.

A adrenalina e a noradrenalina são os principais controladores da lipólise no tecido adiposo. Essas catecolaminas medeiam suas ações via quatro receptores adrenérgicos: β_1 , β_2 , β_3 e α_2 . Há consideráveis diferenças intraespécies na composição e na afinidade desses receptores por seus ligantes. A ordem na afinidade dos receptores adrenérgicos pela nora-drenalina é $\alpha_2 > \beta_1 \geq \beta_2 > \beta_3$ e para a adrenalina $\alpha_2 > \beta_2 \geq \beta_1 > \beta_3$. Todos os receptores β estão acoplados às proteínas G estimulatórias e ativam a adenilciclase. Sugeriu-se que o receptor β_1 , que além de ser sensível às catecolaminas e insensibilizar rapidamente, medeia efeitos agudos quando esses hormônios se encontram em baixas concentrações, enquanto os β_3 , que necessitam de altas concentrações de catecolaminas para se tornarem ativos e são mais resistentes à insensibilização, sustentam a sinalização por mais tempo.

O AMPc atenua as respostas de receptores β_1 e β_2 , mas eleva a de β_3 . A dexametasona diminui as respostas de β_1 e β_3 , mas aumenta a de β_2 , enquanto a insulina reduz a do β_3 , mas não afeta as de β_1 e de β_2 . Adipócitos na região glútea de fêmeas contém mais receptores α_2 que adipócitos de machos. Além disso, receptores α_2 regulam a lipólise no repouso, enquanto, durante o exercício, os receptores β são mais importantes. Além do receptor α_2 , a adenosina também parece limitar a lipólise, mas não durante o exercício. Entretanto, o efeito da adenosina quanto a esse papel somente foi investigado em animais.

O valor médio do efeito da estimulação da lipólise via receptores adrenérgicos no repouso é inibição e não estimulação.

Dezoito subunidades de proteínas G foram identificadas em adipócitos maduros: $G_{i\alpha 1}$, $G_{i\alpha 2}$, $G_{i\alpha 3}$, $G_{o\alpha}$, $G_{q/11\alpha}$, $G_{13\alpha}$ e as isoformas longas e curtas da $G_{s\alpha}$. As concentrações de G_{i1} e G_{i2} são mais que duas vezes mais concentradas no adipócito de obesos em comparação a indivíduos normais. O exercício prolongado aumenta as isoformas $G_{s\alpha}$, $G_{i\alpha 1}$ e $G_{i\alpha 3}$, mas diminui a $G_{i\alpha 2}$ na membrana do adipócito em comparação a controles. A isoforma da enzima fosfodiesterase PDE3B, que é fosforilada e estimulada por insulina e adenosina, promove redução subsequente da concentração de AMPc, e isso é suficiente para explicar o efeito antilipolítico, principalmente da insulina.

Mais de 65% da proteína quinase A permanece inativa quando a lipólise é máxima, sugerindo que há considerável redundância no processo da lipólise. Essa falta de correlação entre proteína quinase A, AMPc e lipólise é também observada no exercício físico: adipócitos de ratos treinados mobilizam mais lipídios que adipócitos de ratos sedentários quando estimulados *in vitro*, mesmo com AMPc em menores concentrações no adipócito dos primeiros, relativamente aos segundos. Há a possibilidade de o AMPc ser exportado do meio intra para o meio extracelular. Esse fato pode explicar os dados anteriormente citados para o animal treinado. Esses dados sugerem uma reavaliação na literatura que normalmente correlaciona AMPc intracelular com velocidade da lipólise.

A lipase sensível a hormônios catalisa a hidrólise de triacilgliceróis a diacilgliceróis e, subsequentemente, a monoacilgliceróis. Sua atividade é regulada por fosforilação reversível. Quando ocorre estimulação da lipólise, a proteína quinase A catalisa sua fosforilação no sítio dois. Essa enzima sofre desfosforilação pela proteína fosfatase 1, 2A e 2C, e todas apresentam atividade mais acentuada no sítio dois em comparação ao sítio um. A insulina demonstra capacidade para desfosforilar os sítios um e dois da lipase sensível a hormônios.

O ácido graxo liberado do tecido adiposo para o sangue deve ser transportado para o tecido muscular, que é um de seus grandes consumidores. No músculo esquelético, o transporte do ácido graxo do capilar para o citoplasma, via célula endotelial, é governado principalmente por gradiente de concentração gerado pela sua ligação a proteínas de transporte de ácido graxo para sítios intracelulares de seu consumo. Essa visão simplista do processo de transporte de ácidos graxos para o meio intracelular contrasta com dados recentes que serão apresentados a seguir.

No tecido adiposo, ácidos graxos movem-se tanto para fora como para dentro do adipócito, ou seja, em estado de jejum (e provavelmente durante o exercício físico prolongado), a lipase sensível a hormônios encontra-se no estado ativo e ácidos graxos são produzidos rapidamente pela sua ação intracelular. O movimento de ácidos graxos, nesse caso, é para fora da célula em direção aos capilares, que se encontram primariamente com pouca quantidade de ácidos graxos. Isso gera um gradiente de concentração que favorece a saída de ácido graxo do adipócito para a circulação. Nesse caso, os ácidos graxos derivados da lipase de lipoproteínas são perdidos na circulação, provavelmente porque não há gradiente de concentração que favoreça sua entrada no adipócito.

No estado alimentado, a lipase sensível a hormônios é suprimida pela insulina, a via de esterificação é estimulada, a atividade da lipase de lipoproteínas torna-se maior e o gradiente de concentração é invertido. Assim, o ácido graxo derivado da lipase de lipoproteínas entra na célula e sofre esterificação e estocagem. Contudo, mesmo no estado alimentado, ácidos graxos utilizados na síntese de triacilgliceróis derivados da lipase de lipoproteínas contribuem com apenas 50%.

O processo de esterificação de ácidos graxos tem sido largamente creditado à ação da insulina, mas, recentemente, o peptídeo denominado proteína estimulante de acilação, produzido localmente no tecido adiposo, está sendo reconhecido como o mais potente estimulador da síntese de triacilgliceróis no adipócito.

Em músculos de ratos, três diferentes lipases de triacilglicerol foram encontradas, cada uma com atividades distintas no pH 5,0; 7,0 ou 8,5, que as identificam como lipases ácidas, neutras e alcalinas. A lipase alcalina foi identificada como a lipase de lipoproteínas e serve, principalmente, para catalisar a liberação de ácidos graxos de triacilgliceróis circulantes. A lipase neutra, que se encontra sob controle hormonal e é influenciada pelo sistema adrenérgico, pode ser a enzima responsável pela lipólise dos estoques de triacilgliceróis intramusculares. De fato, quando noradrenalina é infundida no músculo esquelético, ocorre redução significativa dos estoques intramusculares de triacilgliceróis em humanos.

A estimulação de receptores β -adrenérgicos demonstrou que a lipólise muscular ocorre principalmente em fibras de contração lenta, que, também, apresentam grande densidade de receptores β_2 -adrenérgicos. Assim, concluiu-se que a lipólise no tecido adiposo ocorre principalmente sob controle de receptores β_1 -adrenérgicos, enquanto, no músculo esquelético, por um sistema envolvendo receptores β_2 -adrenérgicos.

TRANSPORTE SANGUÍNEO E MUSCULAR DE ÁCIDOS GRAXOS

O consumo muscular de ácidos graxos circulantes em lipoproteínas se dá sob ação da lipase de lipoproteínas muscular, que hidrolisa ácidos graxos de triacilgliceróis transportados por elas. Entretanto, ácidos graxos liberados de lipoproteínas plasmáticas parecem contribuir somente com 5% a 15% do ácido graxo usado pelo tecido muscular durante o exercício, mas são importantes no repouso e após o exercício na recuperação do estoque muscular de ácidos graxos.

De fato, subsequentemente ao jejum prolongado, o músculo esquelético e sua lipase de lipoproteínas influenciam significativamente o grau com que lipídios da dieta são estocados ou oxidados. Além disso, a atividade da lipase sensível a hormônios musculares

é regulada reciprocamente à presente no tecido adiposo, demonstrando resposta inversa a vários estímulos. Por exemplo, demonstrou-se aumento na atividade da lipase muscular após o treinamento da potência aeróbia, o jejum, o consumo elevado de lipídios e a exposição ao frio; enquanto esses mesmos estímulos reduziram a atividade da lipase no tecido adiposo.

Tanto a atividade da lipase muscular como a velocidade de consumo de ácidos graxos circulantes é maior em músculos constituídos principalmente por fibras oxidativas do tipo I, em comparação às do tipo II. Lipases de lipoproteínas musculares desempenham papel crítico na reposição dos estoques intramusculares de triacilgliceróis que foram depletados pelo exercício físico. A atividade da lipase de lipoproteínas depende da sua síntese por células parenquimais seguida de glicosilação no complexo de Golgi e subsequente transporte e ligação da enzima a proteoglicanos na superfície do endotélio de capilares que suprem o tecido. Assim como a lipase de lipoproteínas do tecido adiposo, hormônios exercem papel na modulação da atividade da lipase muscular. Contudo, ao contrário da lipase do adipócito, a insulina diminui a atividade da lipase muscular, enquanto glicocorticoides e catecolaminas aumentam sua atividade no tecido muscular.

Triacilgliceróis musculares fornecem quantidade significativa de ácidos graxos para oxidação durante o exercício físico moderado, sendo esses ácidos graxos os grandes responsáveis pelo efeito do treinamento em induzir aumento na oxidação lipídica durante o exercício. O mecanismo que controla a hidrólise de triacilgliceróis musculares parece ser semelhante ao do tecido adiposo que envolve ativação da cascata de AMPc com subsequente ativação da lipase sensível a hormônios. De fato, a lipase sensível a hormônios no tecido muscular parece ser controlada por fosforilação reversível pela proteína quinase dependente de AMPc. Além disso, a hidrólise de triacilgliceróis intramusculares é considerada mais sensível à estimulação pelo sistema nervoso simpático em comparação ao tecido adiposo, e a lipase sensível a hormônios sofre estimulação em paralelo à lipase de lipoproteína muscular.

Ácidos graxos liberados do tecido adiposo no sangue ligam-se à albumina. Cada albumina apresenta oito sítios de ligação de ácidos graxos. A concentração de albumina no sangue é próxima a 6 mmol/L, enquanto a de ácidos graxos é de aproximadamente 0,2-1,0 mmol/L. Isso mostra que a capacidade de transporte de ácidos graxos via albumina está em excesso em condições fisiológicas, ou seja, nessas condições a concentração de albumina no sangue não é o fator limitante para oxidação muscular de ácidos graxos. Ácidos graxos também podem ser derivados de quilomícrons e VLDL circulantes, ambos formados dos lipídios da dieta no estado pós-absortivo. Os quilomícrons são formados na parede epitelial do intestino e atingem a circulação após passarem pelo sistema linfático, e VLDLs são formadas no fígado e são liberadas diretamente no sangue.

Durante a perfusão do capilar muscular, ácidos graxos ligados à albumina ou estocados em quilomícrons e VLDLs devem ser liberados antes de serem transportados através da membrana vascular. No caso da VLDL e quilomícrons isso é promovido pela ação da lipase de lipoproteínas muscular como descrito. No estado pós-absortivo, a concentração de triacilgliceróis no sangue é frequentemente alta em relação aos ácidos graxos, em contraste com o jejum quando quilomícrons estão praticamente ausentes na circulação. Em razão de complicações técnicas, não se sabe exatamente qual a contribuição dos ácidos graxos derivados dos triacilgliceróis presentes em VLDLs e

quilomicrons na utilização total de ácidos graxos pelo músculo esquelético.

Aceita-se que a concentração arterial de ácidos graxos afeta o transporte muscular destes no repouso e durante o exercício moderado prolongado. Isso significa que o gradiente de ácidos graxos presente no sangue relativamente ao músculo, nessas condições, favorece a conversão intramuscular de ácidos graxos em acil-CoA graxo que é oxidada intramitocondrialmente. A velocidade de produção de acil-CoA graxo é controlada pela acil-CoA graxo sintetase.

Durante o transporte de ácidos graxos do sangue para o músculo, muitas barreiras precisam ser transpostas, e cada uma pode limitar o consumo de ácidos graxos e sua subsequente oxidação pelo músculo esquelético. Essas barreiras são:

- membranas da parede vascular (endotélio);
- espaço intersticial entre o endotélio e a fibra muscular;
- membrana muscular (sarcolema);
- citoplasma da fibra muscular (sarcoplasma);
- membrana mitocondrial.

Como uma pequena quantidade do complexo albumina-ácido graxo e lipoproteínas pode atravessar o endotélio da parede dos capilares, os ácidos graxos devem primeiro ser liberados da albumina ou de lipoproteínas antes de passarem pelas células endoteliais e serem absorvidos pela fibra muscular. Ácidos graxos transportados por lipoproteínas são liberados de moléculas de triacilgliceróis pela enzima lipase de lipoproteínas. Essa enzima encontra-se ligada à superfície luminal das células endoteliais, e encontra-se em atividade significativa no coração e no músculo esquelético. Sua atividade aumenta com o jejum e a ingestão de dieta rica em lipídios. O treinamento da potência aeróbia resulta em aumento da sua atividade no músculo esquelético rico em fibras do tipo I. A insulina exerce efeito negativo forte na lipase de lipoproteína muscular. Ao contrário, ACTH, adrenalina e noradrenalina elevam sua atividade no músculo esquelético. O fluxo vascular médio de ácidos graxos para o interstício ocorre quando sua concentração nesse local é mantida menor que no compartimento vascular.

Considera-se que o mecanismo transendotelial de transporte de ácidos graxos ocorre por difusão, que é facilitada por proteínas específicas. Quatro processos importantes estão envolvidos: a) transferência de ácidos graxos por espaços presentes entre as células endoteliais; b) difusão lateral através da plasma-lemma da célula endotelial; c) difusão do ácido graxo através da membrana luminal, do citoplasma e da membrana basal da célula endotelial; e d) igual ao item (c) só que com envolvimento de proteínas que facilitam a transferência do ácido graxo do sistema vascular para o compartimento intersticial.

O transporte de ácidos graxos através de espaços interendoteliais não contribui substancialmente para o transporte de ácidos graxos através do endotélio de capilares. O mesmo foi verificado para o transporte de ácidos graxos nesse compartimento, através de células endoteliais. Levando-se em conta que a velocidade de dissociação do ácido graxo da albumina é muito baixa para responder pela taxa de consumo de ácidos graxos pelo tecido muscular, o complexo albumina-ácido graxo deve interagir com a membrana luminal onde ocorre a liberação do ácido graxo da albumina em grande velocidade, e os ácidos graxos são imediatamente transferidos para a membrana.

Demonstrou-se que, no lado luminal da membrana endotelial, há interações específicas entre o complexo albumina-ácido graxo e a membrana endotelial. A proteína é denominada proteína ligante de albumina. Após liberação do ácido graxo da albumina, a proteína de membrana ligante de ácidos graxos está provavelmente envolvida. Outros estudos demonstraram que em adição a essa proteína, proteínas de membrana integrais estão envolvidas na transferência do ácido graxo através da membrana luminal, que são denominadas proteína translocase de ácidos graxos ou proteína transportadora de ácidos graxos.

Após o transporte através da membrana luminal, ácidos graxos devem passar pelo citoplasma celular para atingir o lado basal da célula. Para tanto, muitas células dispõem de proteínas ligantes de ácidos graxos no citoplasma, que também estão envolvidas no transporte de ácidos graxos pelo citoplasma da célula endotelial. Em pesquisas recentes, proteína de membrana ligante de ácidos graxos, translocase de ácidos graxos e proteínas de transporte de ácidos graxos foram encontradas no músculo esquelético e coração (Figura 7.2).

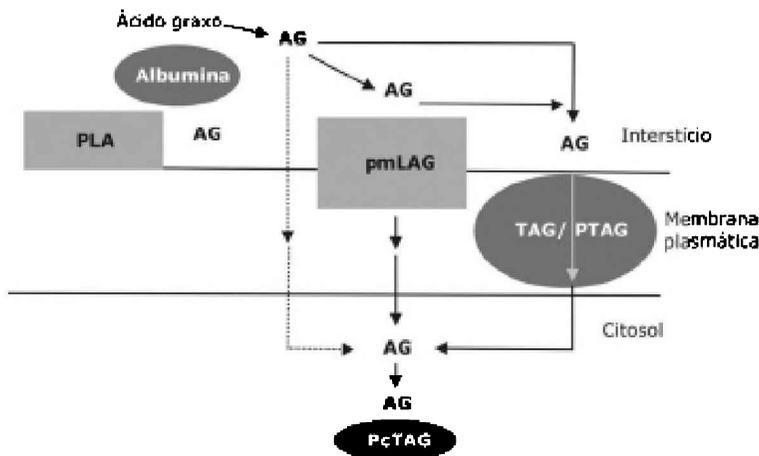


FIGURA 7.2 – Diagrama esquemático de possíveis mecanismos moleculares envolvidos no transporte de ácidos graxos de cadeia longa através do sarcolema.

AG: ácido graxo; PLA: proteína ligante de albumina; pmLAG: proteína de membrana ligante de ácido graxo; TAG: translocase de ácidos graxos; PTAG: proteína de transporte de ácidos graxos; PcTAG: proteína citoplasmática de transporte de ácidos graxos.

Fonte: modificado de Spriet (2002).

No interior do sarcoplasma, por sua natureza hidrofóbica, ácidos graxos devem ser transportados do local de sua entrada para sítios de estocagem ou de consumo energético elevado. Para tanto, há no sarcoplasma proteínas ligantes de ácidos graxos que aumentam acentuadamente a concentração aquosa de ácidos graxos no citoplasma e seu movimento através deste. Essa proteína é particularmente abundante em músculos altamente oxidantes, o que sugere haver relação entre o conteúdo dessa proteína e o nível de atividade do metabolismo oxidativo presente neles. Demonstrou-se que a proteína que liga e carrega ácidos graxos pelo citoplasma celular pode associar-se à proteína translocase presente na membrana celular. Isso torna muito eficiente a transferência do ácido graxo de locais de sua entrada no meio intracelular para locais de sua utilização.

OXIDAÇÃO MUSCULAR DE ÁCIDOS GRAXOS

No músculo em repouso, grande parte da produção de energia é derivada da oxidação de ácidos graxos. Esse fenômeno é mantido no exercício prolongado leve ou ligeiramente reduzido. Contudo, no exercício intenso ocorrem mudanças metabólicas que favorecem a maior obtenção de energia a partir de CHO, principalmente em intensidades acima de 80% do VO_2 máx.

Há limitações para o aumento na oxidação de ácidos graxos para suprir o ATP requerido durante o exercício físico intenso. Há algumas explicações e estão descritas a seguir.

- O aumento nas catecolaminas circulantes estimula tanto a glicogenólise como a lipólise. Entretanto, o aumento na velocidade de degradação do glicogênio e da glicólise muscular promove aumento na formação de lactato, que reduz o efeito das catecolaminas sobre a lipólise. O resultado é diminuição na concentração plasmática de ácidos graxos e, portanto, do suprimento muscular de ácidos graxos. Isso resulta em maior oxidação de CHO para compensar a menor oxidação de ácidos graxos.
- A menor velocidade de produção de ATP por unidade de tempo dos ácidos graxos relativamente aos CHO, assim como o fato de que mais O_2 é necessário para a oxidação de ácidos graxos em comparação com CHO, ou seja, a oxidação de ácidos graxos circulantes ou musculares depende muito do sistema circulatório, principalmente do transporte de O_2 .
- Limitações no fluxo de ácidos graxos do sangue para as mitocôndrias. Como já comentado, esse fluxo é o resultado final do conteúdo sanguíneo de ácidos graxos, da densidade capilar, da capacidade de transporte através da membrana vascular e das membranas das células musculares, da densidade mitocondrial e da capacidade mitocondrial em transportar e oxidar ácidos graxos. A velocidade de oxidação mitocondrial de ácidos graxos está sujeita à capacidade atual do sistema dependente de carnitina. A capacidade desse sistema em transportar ácidos graxos

de cadeia longa é regulada pelo malonil-CoA. Essa substância é inibidora potente da carnitina acil transferase I. Essa enzima catalisa o primeiro passo no consumo mitocondrial de ácidos graxos. Durante o exercício, o malonil-CoA tem sua formação reduzida e, portanto, a capacidade de transporte pela membrana mitocondrial interna é elevada. Em princípio, pode haver interação entre o metabolismo de CHO e lipídios via esse sistema de transporte durante o exercício. De fato, assim que a sobrecarga do exercício aumenta, a porcentagem da carnitina na forma acetilada aumenta de 9 para 60 a 67. Possivelmente, isso é resultante do desbalanço na atividade das enzimas piruvato desidrogenase e citrato sintase. Por isso, a queda na porcentagem da carnitina livre de 77 a 90 no repouso para 30 a 37 durante o exercício influi negativamente na ação da carnitina aciltransferase e, portanto, no transporte de ácidos graxos pela membrana mitocondrial interna e no processo de β -oxidação.

Nesse sentido, a velocidade de oxidação de ácidos graxos é principalmente o resultado mútuo de três processos: a) lipólise de triacilgliceróis no tecido adiposo e triacilgliceróis circulantes, assim como o transporte de ácidos graxos do plasma para o sarcoplasma; b) disponibilidade e velocidade na hidrólise de triacilgliceróis intramusculares; e c) ativação de ácidos graxos e capacidade de transporte através da membrana mitocondrial interna. É possível que os processos a e b imponham limitações na oxidação de ácidos graxos durante seu consumo elevado. Isso pode ocorrer durante o exercício de curta duração intenso ou durante as fases iniciais do exercício prolongado. Nesse caso, a lipólise no tecido adiposo e muscular é insuficientemente elevada para suprir o ácido graxo necessário, ou seja, a velocidade de oxidação de ácidos graxos nesse caso excede a velocidade com que o ácido graxo é mobilizado, ocorrendo queda no ácido graxo plasmático e nos seus estoques musculares. Como consequência, o uso de CHO a partir do glicogênio é aumentado para satisfazer a demanda energética aumentada.

A extensão com que as limitações no transporte e na oxidação de ácidos graxos devem ser compensadas pelo uso de CHO também se torna clara quando a capacidade para oxidar ácidos graxos é analisada em diferentes fibras musculares. Há clara relação funcional entre os diferentes tipos de fibras musculares, estoques de substratos e oxidação de CHO ou ácidos graxos. Fibras de contração lenta apresentam grande quantidade de capilares, proteína ligante de ácido graxo, densidade mitocondrial, lipase e conteúdo de triacilgliceróis que estão associados à alta capacidade em oxidar ácidos graxos. Fibras de contração rápida, por outro lado, são pobres em todos esses componentes, isto é, são extremamente limitadas na sua capacidade em oxidar ácidos graxos. Essas fibras, portanto, utilizam praticamente CHO como combustível energético durante o exercício.

Apesar de o malonil-CoA ser considerado importante fator no controle da oxidação de ácidos graxos intramitocondriais, estudos recentes demonstraram que o malonil-CoA não muda de concentração no músculo esquelético durante o exercício físico leve a moderado com várias durações, independentemente de se notar nesse caso grande aumento na oxidação lipídica tecidual.

Há mudança progressiva para o uso de CHO como substrato com o aumento na intensidade do exercício. Isso é influenciado por respostas hormonais e modificações metabólicas que induzem aumento na oxidação de glicogênio muscular com consequente formação de lactato, assim como na maior porcentagem de ativação de fibras de contração rápida, que apresenta baixa capacidade em oxidar ácidos graxos.

Uma vez que os estoques de CHO musculares são limitados, a capacidade em executar exercício em alta intensidade é diminuída progressivamente com a depleção no glicogênio muscular. Assim, pode-se dizer que qualquer ajustamento que promova aumento na capacidade em oxidar ácidos graxos para a ressíntese de ATP pode levar à redução na utilização de CHO endógeno, e a consequência é a elevação da potência aeróbia.

Há, teoricamente, algumas maneiras de se aumentar a capacidade muscular em oxidar ácidos graxos. São elas:

- treinamento físico;
- consumo de ácidos graxos de cadeia média;
- emulsão oral e infusão venosa de ácidos graxos;
- cafeína;
- suprimento de L-carnitina;
- dieta rica em lipídios.

TREINAMENTO FÍSICO

O treinamento da potência aeróbia promove modificações estruturais e funcionais nas fibras musculares que favorecem a maior oxidação de ácidos graxos nelas. Já é bem conhecido que receptores α -adrenérgicos regulam a lipólise no repouso e que os β -adrenérgicos determinam a lipólise durante o exercício. Um dado interessante sobre esses receptores é que a sensibilidade de receptores β -adrenérgicos é elevada para catecolaminas no adipócito como resultado do exercício físico. Além disso, o treinamento físico aumenta ainda mais essa sensibilidade. Isso pode teoricamente promover maior liberação de ácidos graxos do adipócito para o sangue. Contudo, demonstrou-se que a velocidade no aparecimento de ácidos graxos e glicerol no sangue a partir do tecido adiposo é reduzida no indivíduo altamente treinado.

A densidade capilar no tecido muscular é aumentada pelo treinamento físico, que aumenta a superfície de trocas entre o sangue e o tecido muscular, aumenta o fluxo sanguíneo e conseqüentemente a oferta de O_2 e ácidos graxos para a fibra muscular. O treinamento também induz aumento na proteína ligante de ácidos graxos sarcolemal, que contribui para o transporte de ácidos graxos para consumo mitocondrial. No interior muscular, observa-se aumento no volume mitocondrial, assim como na atividade de suas

enzimas. De fato, o músculo treinado exibe grande atividade de lipase de lipoproteínas, lipase muscular sensível a hormônios, acil-CoA graxo sintetase e redutase, carnitina aciltransferase e 3-hidroxiacil CoA desidrogenase. Como resultado, o músculo treinado é capaz de oxidar mais substrato, que é expresso no aumento do consumo de O_2 no exercício prolongado intenso.

Músculos treinados estocam mais lipídios intramusculares localizados ao longo da superfície do sistema mitocondrial, o que pode, teoricamente, elevar a capacidade de suprimento e oxidação de ácidos graxos derivados dos estoques intracelulares. O aumento nos estoques intracelulares de triacilgliceróis indica que indivíduos treinados na potência aeróbia utilizam mais os estoques intramusculares de ácidos graxos relativamente ao ácido graxo sanguíneo. A vantagem disso reside no fato de que algumas barreiras no processo de oxidação do ácido graxo circulante, como transporte no endotélio e sarcolema, tornam-se irrelevantes quando se utiliza o estoque intracelular de triacilgliceróis. Portanto, o treinamento físico aumenta a oxidação total de ácidos graxos, sobretudo por elevar os estoques intracelulares de triacilgliceróis e por aumentar o fluxo máximo de ácidos graxos. Além disso, os estoques endógenos de CHO são conservados durante o exercício no indivíduo treinado, que exerce efeito benéfico na manutenção da intensidade elevada do exercício.

INGESTÃO LIPÍDICA

Triacilgliceróis de cadeia média contêm ácidos graxos com seis, oito ou dez carbonos. São, geralmente, esvaziados do estômago e captados rapidamente pelo intestino. Após absorção pelo enterócito, são transportados do sangue para o fígado, ao contrário dos triacilgliceróis de cadeia longa que são transportados pelo sistema linfático para a veia cava. Triacilgliceróis de cadeia média aumentam rapidamente as concentrações plasmáticas de ácidos graxos e triacilgliceróis. No músculo, ácidos graxos de cadeia média são rapidamente consumidos pelas mitocôndrias, sem necessitarem do sistema de transporte dependente de carnitina (Figura 7.3). Assim, são oxidados mais rapidamente comparados com triacilgliceróis de cadeia longa. Especulou-se que os triacilgliceróis de cadeia média pudessem ser efetivos como fonte exógena de combustíveis para o músculo em exercício e que seu consumo poderia elevar a oxidação de lipídios e poupar os CHOs. Contudo, os dados disponíveis não são suficientes para se concluir que a ingestão de triacilgliceróis de cadeia média beneficia o desempenho físico por diminuir o uso do glicogênio muscular.

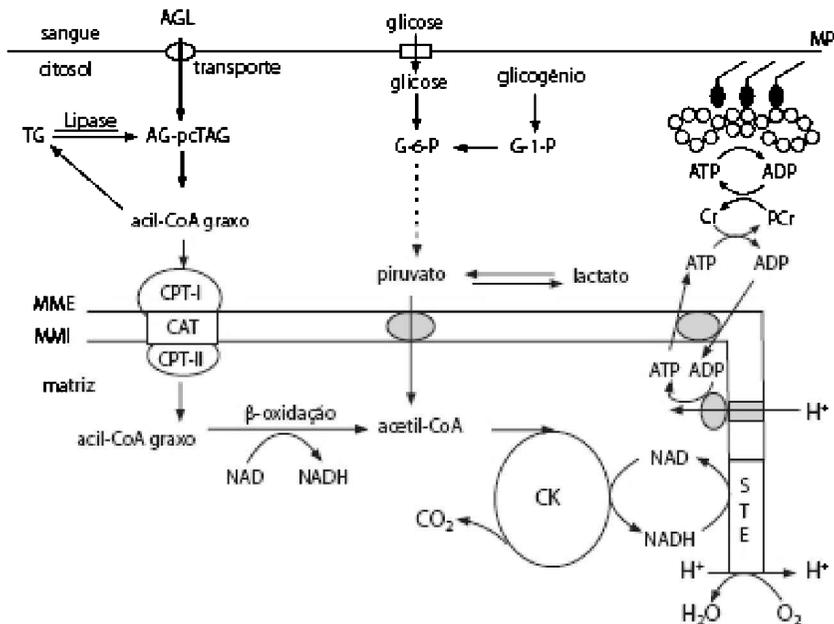


FIGURA 7.3 – Sistema de transporte de ácidos graxos e glicose para o citoplasma celular. Para que os lipídios sejam utilizados como fonte de energia, devem ser transportados para o interior mitocondrial, onde sofrem β -oxidação, resultando em formação de acetil-CoA, que é oxidada no ciclo de Krebs. O sistema de transporte de ácidos graxos para o interior mitocondrial depende de carnitina.

PM: membrana plasmática; MMe e MMi: membrana mitocondrial externa e interna; AGL: ácidos graxos livres; STE: sistema de transporte de elétrons; CPT-I e CPT-II: carnitina palmitoil transferase I e II; CAT: carnitina acil transferase; pcTAG: proteína citoplasmática transportadora de ácidos graxos. Observar na figura a lançadeira de PCr conduzindo ATP, via PCr, para locais de seu consumo.

Fonte: modificado de Spriet (2002).

LIPÍDIOS CONSUMIDOS DURANTE O EXERCÍCIO

Como durante o exercício a concentração plasmática de insulina diminui, principalmente pelo efeito inibitório da adrenalina aumentada nessa condição, o efeito observado é aumento na lipólise durante o exercício. Ao mesmo tempo, a sensibilidade de receptores β -adrenérgicos no tecido adiposo eleva-se para as catecolaminas, resultando em aumento na lipólise. A combinação desses efeitos resulta em aumento na lipólise durante o exercício com intensidade baixa a moderada. No exercício intenso (>80% do $\text{VO}_2\text{máx}$),

altas concentrações circulantes de adrenalina em combinação com aumento no fluxo glicolítico e no lactato plasmático podem promover redução na lipólise no tecido adiposo e favorecer sua reesterificação, resultando em menor liberação de ácidos graxos na circulação.

Apesar de os principais fatores reguladores da mobilização lipídica do tecido adiposo serem normalmente creditados à estimulação adrenérgica e à inibição pela insulina, a velocidade com que os ácidos graxos são removidos do tecido adiposo também parece ser importante. A velocidade de remoção de ácidos graxos do tecido adiposo depende da concentração plasmática de albumina, razão arterial de ácidos graxos/albumina e fluxo sanguíneo através do tecido adiposo. A concentração plasmática de ácidos graxos é quase constante, enquanto em jejum ou no exercício prolongado sua concentração plasmática varia muito.

Durante o exercício moderado, a concentração plasmática de ácidos graxos pode aumentar mais de 12 a 20 vezes, dependendo da sua duração. Isso provoca mudanças na razão ácido graxo/albumina que no repouso é de 0,2 para 3 a 4 durante o exercício. Como a albumina liga ácidos graxos com afinidade decrescente, quando mais sítios são ocupados, o aumento na razão ácidos graxos/albumina é acompanhado de elevação na concentração de ácido graxo plasmático não ligado à proteína. Isso favorece sua reesterificação no adipócito. Entretanto, no exercício físico, o aumento no fluxo sanguíneo no tecido adiposo acima de três vezes pode compensar parcialmente a queda ocorrida no seu transporte causada pelo aumento na razão ácido graxo/albumina.

Como mencionado, o glicerol liberado após a lipólise não pode ser incorporado no triacilglicerol, porque o tecido adiposo, assim como o músculo, não apresenta a enzima glicerol quinase. No tecido adiposo, o glicerol-3-fosfato requerido na reesterificação é indiretamente derivado da glicose suprida via transportador GLUT-1 e GLUT-4 que é convertida em glicerol-3-fosfato na via glicolítica. A formação de glicerol-3-fosfato envolve a redução de di-hidroxiacetona fosfato, que é um intermediário glicolítico. O glicerol-3-fosfato formado pode ligar-se ao acil-CoA graxo para formar triacilglicerol. Com baixas concentrações sanguíneas de glicose, menos glicerol-3-fosfato é formado e, conseqüentemente, a velocidade de reesterificação diminui. O excesso de triacilglicerol é liberado no sangue.

A hidrólise de triacilglicerol e a subsequente reesterificação são denominadas ciclo ácido graxo-triacilgliceróis. O funcionamento desse ciclo permite ao adipócito ajustar a liberação de ácidos graxos rapidamente em resposta a alterações na demanda metabólica. Contudo, quando não há presença suficiente de glicose, a reesterificação diminui e mais ácidos graxos são mobilizados do tecido adiposo. A reesterificação pode ocorrer no adipócito (reesterificação intracelular), ou ácidos graxos podem ser liberados e reesterificados em outros tecidos (reesterificação extracelular).

Admitindo-se a hidrólise completa de uma molécula de triacilglicerol, a liberação de uma molécula de glicerol pode ser acompanhada da liberação de três moléculas de ácidos graxos, caso não ocorra reesterificação subsequente. Entretanto, a razão na liberação de glicerol e ácidos graxos é usualmente igual a um ou dois. Isso significa que parte do ácido graxo derivado da lipólise não atinge o sangue, sendo utilizada na reesterificação. A estimulação da lipólise ocorre rapidamente após o começo do exercício, sendo liberada quantidade de ácidos graxos em excesso em comparação à capacidade oxidativa tecidual.

Assim, concluiu-se que a mobilização de ácidos graxos é regulada pela reesterificação.

Durante os primeiros 30 minutos do exercício a 40% do $\text{VO}_2\text{máx}$, a reesterificação de ácidos graxos é diminuída. No repouso, aproximadamente 70% de todo ácido graxo liberado sofre reesterificação e, durante o exercício, somente 25% sofrem esse processo. Nos primeiros 30 minutos do exercício, a 50% a 70% do $\text{VO}_2\text{máx}$, a reesterificação é suprimida e ao mesmo tempo a lipólise é aumentada e, por sua vez, o fluxo sanguíneo no tecido adiposo se eleva. Isso resulta em aumento acentuado na velocidade de aparecimento de ácidos graxos no plasma. A velocidade de reesterificação também depende da capacidade plasmática em transportar o ácido graxo liberado e da disponibilidade de glicose para a síntese de glicerol-3-fosfato. Além disso, o lactato interfere positivamente na reesterificação de ácidos graxos. De fato, demonstrou-se que lactato 2 mmol/L reduz a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo em 35% a 40% no organismo íntegro.

Quando o ácido graxo ultrapassa a membrana celular do adipócito, tanto passivamente como mediada por proteína associada à membrana, à translocase de ácidos graxos ou à proteína transportadora de ácidos graxos, este se move através do interstício ligado à albumina, passa a parede vascular do capilar e novamente liga-se à albumina circulante. Como a albumina apresenta três sítios de ligação de alta afinidade para ácidos graxos, em condições fisiológicas poucos sítios encontram-se ocupados. A maior parte do ácido graxo no plasma (99,9%) é transportada ligada à albumina.

Além de a lipólise ocorrida no tecido adiposo ser importante durante o repouso e no exercício prolongado, a lipólise muscular também pode ser outro fator importante na determinação da disponibilidade de ácidos graxos, especialmente em humanos treinados em exercícios prolongados. Durante os primeiros minutos de exercício, a concentração plasmática de ácidos graxos diminui como resultado do retardo entre o aumento no seu consumo e a estimulação da lipólise. Quando a lipólise é devidamente ativada e a reesterificação inibida, a concentração plasmática de ácidos graxos aumenta. Sua concentração plasmática aumenta progressivamente com o aumento na intensidade submáxima do exercício. Em intensidades elevadas (> 80% do $\text{VO}_2\text{máx}$), a disponibilidade de ácidos graxos pode ser limitada pela diminuição na liberação de ácidos graxos do tecido adiposo.

Após a realização do exercício, a utilização de ácidos graxos é drasticamente reduzida, enquanto a atividade lipolítica é mantida alta por fatores metabólicos e hormonais. Como resultado, concentrações de ácidos graxos no sangue aumentam depois do exercício. Após 10-15 minutos a concentração plasmática de ácidos graxos atinge o pico máximo, começando a regredir a partir desse ponto para os valores plasmáticos normais (0,2-0,5 mmol/L). Após o exercício e, em alguns casos durante o exercício, a concentração sanguínea de ácidos graxos atinge valores maiores que 2 mmol/L. Em geral, considera-se que concentrações plasmáticas de ácidos graxos acima de 2 mmol/L são tóxicas para humanos.

Altas concentrações plasmáticas de ácidos graxos após o exercício podem ser vistas como positivas já que isso pode facilitar a recuperação muscular de triacilgliceróis. A velocidade de oxidação de ácidos graxos pelo músculo em exercício não somente depende da sua concentração plasmática, mas de outros fatores, como o número e o tamanho mitocondrial e a presença de glicose. De fato, o consumo de glicose pré-exercício resulta

em diminuição na oxidação de ácidos graxos. Isso é provavelmente por causa da insulina que reduz a lipólise e a concentração plasmática de ácidos graxos. Portanto, para facilitar a oxidação de ácidos graxos durante o exercício prolongado e não promover hipoglicemia antes do início do exercício prolongado, deve-se consumir glicose em tempo adequado para não estimular a síntese e a liberação de insulina na corrente sanguínea.

Alguns estudos demonstraram que a alta velocidade da glicogenólise e da glicólise promove altas concentrações intracelulares de piruvato no exercício intenso, com consequente queda na oxidação de ácidos graxos. Independentemente disso, há dados que também sugerem que a oxidação de ácidos graxos só pode ser mantida em altos valores se intermediários do ciclo de Krebs também forem mantidos assim, o que torna a formação de acetil-CoA a partir de CHO importante.

A enzima alanina aminotransferase parece ser importante, principalmente no exercício prolongado, porque sua reação (piruvato + glutamato \leftrightarrow alanina + α -cetoglutarato) abastece o ciclo de Krebs com seu intermediário α -cetoglutarato. Isso quer dizer que, quando o músculo esquelético tem seu estoque de glicogênio depletado, pode ocorrer queda no fluxo de substrato pelo ciclo de Krebs e a consequentemente diminuição da velocidade de oxidação de ácidos graxos.

Outra fonte potencial de ácidos graxos é o triacilglicerol ligado a lipoproteínas (VLDL e quilomicrons). O endotélio muscular é praticamente impermeável às lipoproteínas circulantes. Portanto, antes de o ácido graxo ser consumido pelo músculo, este deve ser liberado dos triacilgliceróis que formam o centro dessas lipoproteínas. Ou seja, somente após a hidrólise do triacilglicerol da lipoproteína pela lipase de lipoproteínas é que o ácido graxo pode ser transportado para o interior muscular. A lipase de lipoproteínas localiza-se na superfície luminal da parede vascular e hidrolisa algum triacilglicerol que passa através da rede capilar. Sua maior atividade encontra-se no miocárdio, no músculo esquelético vermelho e no tecido adiposo. Sua resposta a alguns estímulos como jejum e exercício físico parece ser tecido-específico. Por exemplo, durante essas condições a atividade da lipase aumenta no coração e no músculo esquelético, enquanto no tecido adiposo é simultaneamente reduzida.

Estudos demonstraram que a utilização de triacilgliceróis ligados à VLDL durante o exercício é lenta nessa condição, ou seja, responde por menos de 5% do CO₂ derivado de ácido graxo no exercício prolongado. Assim, acredita-se que os triacilgliceróis plasmáticos contribuam minimamente para a produção de energia durante o exercício. Entretanto, estudos recentes mostram que sua importância pode ser maior do que o relatado, por isso, mais pesquisas são necessárias para resolver essa questão.

TRIACILGLICERÓIS MUSCULARES E EXERCÍCIO FÍSICO

O músculo esquelético contém aproximadamente 12 mmol/kg de triacilgliceróis, mas

esse valor varia entre as fibras musculares e é dependente da dieta e do treinamento físico. Estudos histológicos mostraram que as fibras do tipo I contêm mais triacilgliceróis que as do tipo IIa em humanos, e as fibras do tipo IIb apresentam as menores concentrações de triacilgliceróis. De fato, como as fibras glicolíticas utilizam menos triacilgliceróis como fonte de energia, estas apresentam, como consequência, menor quantidade de triacilgliceróis. O fato de que indivíduos treinados apresentam mais triacilgliceróis intramusculares e menos intermusculares e que oxidam mais triacilgliceróis musculares sugere que estoques intramusculares de triacilgliceróis são mais importantes para a produção de energia durante o exercício.

Estudos demonstraram que durante o exercício submáximo (60-120 minutos), ácidos graxos plasmáticos contribuem com 50% do total de ácidos graxos consumidos, indicando que o restante vem de outras fontes, principalmente dos estoques intramusculares de triacilgliceróis. Em outro estudo demonstrou-se que a contribuição dos estoques intramusculares de triacilgliceróis durante o exercício é de 7,26% e 8%, respectivamente para as intensidades de exercício correspondentes a 25%, 65% e 85% do $VO_{2máx}$. Portanto, os estoques intramusculares de triacilgliceróis são utilizados principalmente durante o exercício submáximo.

O ácido graxo, ao penetrar o citoplasma da fibra muscular, pode ser esterificado e estocado como triacilglicerol intracelular ou ligar-se à proteína ligante de ácidos graxos para transporte para o sítio de sua oxidação. Antes disso, é ativado à acil-CoA graxo pela enzima acil-CoA sintetase, um processo extramitocondrial. Como a membrana mitocondrial interna é impermeável a esse metabólito, há a necessidade de uma proteína de transporte para ele ser oxidado no interior mitocondrial. Primeiro, o éster de acil-CoA é convertido em acilcarnitina pela carnitina aciltransferase I, localizada na face externa da membrana mitocondrial interna, e reconvertida em acil-CoA graxo no lado da matriz mitocondrial, ainda na membrana interna, pela carnitina acil transferase II.

A acilcarnitina atravessa a membrana interna na proporção de 1:1 para a carnitina, processo normalmente controlado pela proteína acilcarnitina translocase. Geralmente, considera-se que ácidos graxos de cadeia curta e média podem passar livremente do citoplasma para a matriz mitocondrial. Entretanto, algumas proteínas transportadoras deles já foram identificadas. Como o malonil-CoA, intermediário da síntese de ácidos graxos, inibe a carnitina aciltransferase I, acredita-se que ele esteja envolvido no controle da utilização de lipídios pelo metabolismo celular.

A importância do sistema de transporte de acilcarnitina através da membrana interna mitocondrial é evidente, porque pacientes deficientes em carnitina são incapazes de utilizar ácidos graxos como combustíveis. Consequentemente, utilizam principalmente os estoques de glicogênio, que se tornam depletados rapidamente durante o exercício físico, resultando em fadiga. Há evidências de que esse sistema limita o processo de oxidação de ácidos graxos. Nesse caso, quando infusões intravenosas de ácidos graxos de cadeia longa são utilizadas em pacientes deficientes do sistema da carnitina, baixa velocidade de oxidação destes é registrada em comparação à oxidação de ácidos graxos de cadeia média, que são pouco dependentes desse sistema para a oxidação.

Na β -oxidação, o acil-CoA graxo é degradado passo a passo à acetil-CoA e a um resíduo de acil-CoA. A acetil-CoA pode entrar no ciclo de Krebs e sofrer catabolismo da mesma forma que a acetil-CoA derivada do piruvato. O processo de oxidação de acil-CoA

graxo envolve a retirada de carbonos aos pares; portanto, a acil-CoA encurtada em dois carbonos é novamente utilizada no processo de β -oxidação, até ser completamente oxidada. Sabe-se que ácidos graxos de cadeia média são mais facilmente oxidados comparados aos ácidos graxos de cadeia longa. Além disso, o grau de insaturação também influencia o processo de oxidação. De fato, demonstrou-se que o ácido oleico (C18:1 n-9) é mais rapidamente oxidado que o ácido linoleico (C18:2 n-6), que, por sua vez, é mais rapidamente oxidado que o ácido esteárico (C18:0).

Constatou-se que a velocidade de oxidação de ácidos graxos diminui com o aumento no tamanho da cadeia (C12:0 > C14:0 > C16:0 > C18:0). Além disso, relataram-se diferenças no grau de oxidação em relação às insaturações presentes (C18:3 n-3 > C18:1 n-3 > C18:3 n-6 > C22:6n-3 > C20:4n-6). O ácido oleico é oxidado em alta velocidade, quase da mesma forma que o ácido láurico (C12:0). Dos ácidos graxos n-6, o ácido linoleico (C18:2 n-6) é oxidado na maior velocidade e o ácido araquidônico (C20:4 n-6) na menor velocidade.

Outros compostos relacionados com lipídios como o glicerol e corpos cetônicos são também oxidados durante o exercício. O glicerol é liberado após a hidrólise de triacilgliceróis na corrente sanguínea e encaminhado ao fígado onde sofre gliconeogênese. Entretanto, estudos demonstraram que a velocidade de sua conversão em glicose é baixa e inadequada para suprir a energia necessária durante o exercício. Os corpos cetônicos (acetoacetato e β -hidroxiacetato) são produtos da oxidação incompleta de ácidos graxos. Em condições normais, o fígado é o único órgão capaz de produzir corpos cetônicos, e suas oxidações podem ocorrer até mesmo no músculo esquelético. A concentração de corpos cetônicos no plasma é normalmente baixa, mas pode aumentar no jejum ou no exercício prolongado. No jejum, corpos cetônicos podem ser utilizados pelo cérebro na deficiência de glicose. No exercício, a energia liberada dos corpos cetônicos é negligenciável.

REGULAÇÃO METABÓLICA E HORMONAL

Mudanças na gliconeogênese, na lipólise e na cetogênese durante o exercício podem ser parcialmente explicadas por mudanças nas concentrações plasmáticas hormonais. Durante o exercício intenso e prolongado, a insulina plasmática diminui e o glucagon, a adrenalina, a noradrenalina e o hormônio de crescimento aumentam. O hormônio de crescimento apresenta efeito facilitador de catecolaminas, o que favorece a lipólise. As catecolaminas apresentam efeito positivo potente na lipólise, ao passo que a insulina exerce efeito inibitório. O aumento na concentração plasmática desses hormônios é causado pela mudança na concentração da glicose sanguínea e pela estimulação do sistema nervoso simpático. De fato, durante o exercício, as catecolaminas plasmáticas e o sistema nervoso simpático aumentam exponencialmente com o aumento na intensidade do

exercício.

Demonstrou-se que durante o exercício leve (25% do $VO_{2\text{máx}}$), a lipólise aumenta 5 vezes, enquanto as catecolaminas aumentam somente 50% acima dos valores de repouso. Quando a intensidade do exercício aumenta para 65% e 85% do $VO_{2\text{máx}}$, as concentrações plasmáticas de catecolaminas aumentam 3-6 e 17-19 vezes, respectivamente, mas a lipólise tende a diminuir. Portanto, fatores adicionais como concentração plasmática de lactato, irrigação sanguínea no tecido adiposo, insulina plasmática e aumento na glicólise podem exercer função no exercício moderado a intenso no controle da lipólise.

A interação de CHO e lipídios nos seus respectivos metabolismos foi proposta há muito tempo por Randle, em 1963. Assim, o aumento na concentração plasmática de ácidos graxos durante o exercício favorece seu consumo pelo tecido muscular. O fluxo acelerado na β -oxidação pode resultar em aumento na produção de acetil-CoA e NADH, que, por sua vez, pode inibir a atividade da piruvato desidrogenase e consequentemente a oxidação de piruvato (Figura 7.4). O resultado é queda na oxidação de CHO durante o exercício prolongado. Além disso, com o aumento na produção de acetil-CoA via consumo de ácidos graxos, ocorre maior produção de citrato na mitocôndria que exerce efeito negativo sobre a glicólise ao ser transportado para o citosol, mais especificamente na atividade da PFK-I.

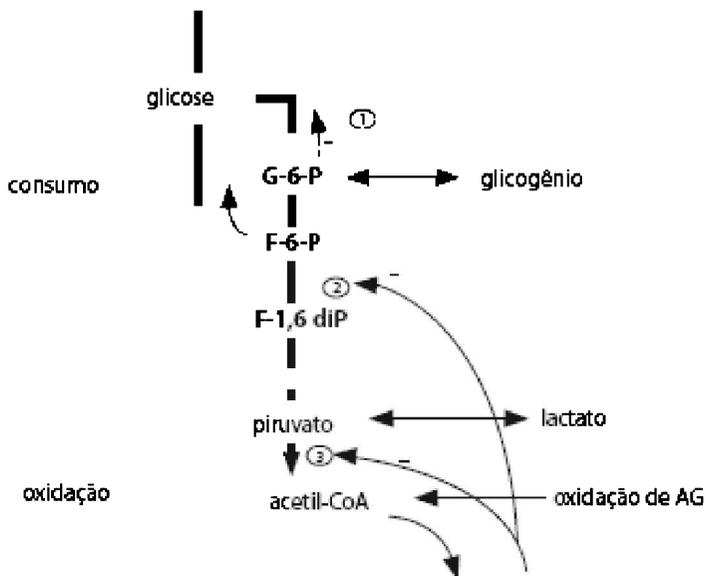


FIGURA 7.4 – Ciclo glicose-ácidos graxos. AG, ácidos graxos.

1: diminuição no consumo de glicose por inibição da hexoquinase pela G6P. 2: inibição da PFK-I pelo citrato. 3: inibição da piruvato desidrogenase pelo acúmulo de acetil-CoA.

Fonte: modificado de Rodgers (1998).

Outro mecanismo importante na regulação do consumo de ácidos graxos durante o exercício físico discutido anteriormente envolve a participação do malonil-CoA. A carnitina aciltransferase I é supostamente o principal sítio de regulação envolvido nesse processo, que é controlado pelo malonil-CoA. De fato, no jejum ou em animais diabéticos, o malonil-CoA hepático diminui favorecendo a oxidação de ácidos graxos com aumento na cetogênese. Em situações de baixo consumo de glicose, como no jejum, a acetil-CoA carboxilase é inativada, resultando em queda na produção de malonil-CoA e aumento na oxidação de ácidos graxos. Após o consumo de alimentos, ocorre aumento na produção de malonil-CoA com diminuição paralela na oxidação de ácidos graxos.

Há evidências que apontam para o papel do malonil-CoA também como importante regulador na oxidação de ácidos graxos intramusculares. De fato, no fígado, no coração e no músculo esquelético, o aumento na glicose ou na insulina promove elevação na atividade da acetil-CoA carboxilase e aumento na produção de malonil-CoA. Além disso, o exercício físico e a estimulação elétrica muscular diminuem agudamente a formação muscular de malonil-CoA. Estudos com animais suplementados com substratos energéticos na ausência de ácidos graxos demonstram incremento na concentração muscular de malonil-CoA. Entretanto, a concentração tecidual de malonil-CoA diminui quando o músculo sofre depressão na oferta de substratos energéticos ou com o aumento na utilização de energia durante a contração muscular.

EFEITO DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO

A intensidade do exercício é fator determinante no grau de utilização muscular de CHO e lipídios, e a oxidação de ácidos graxos é mais importante em exercícios prolongados moderados. Durante o exercício a 25% do VO_2 máx, praticamente toda a energia requerida vem da oxidação de ácidos graxos. No exercício a 65% do VO_2 máx, a oxidação de ácidos graxos contribui com 50% da energia requerida, com o valor ótimo na oxidação de ácidos graxos situando-se entre 50% e 70% do VO_2 máx.

Durante o exercício a 25% do VO_2 máx, fontes endógenas musculares de ácidos graxos contribuem minimamente no fornecimento de energia, ou seja, ácidos graxos circulantes e glicose parecem ser os substratos mais importantes nessa condição. No exercício moderadamente intenso (65% do VO_2 máx), substratos intramusculares (ácidos graxos e glicogênio) assumem a maior importância no suprimento energético da atividade praticada. Os ácidos graxos intramusculares são oxidados em alta velocidade nessa intensidade de exercício (65% do VO_2 máx), enquanto ácidos graxos plasmáticos são utilizados em menor velocidade em comparação ao exercício em baixa intensidade.

Quando a intensidade do exercício aumenta para 85% do VO_2 máx, a contribuição do ácido graxo plasmático e intramuscular diminui acentuadamente. Os fatores possivelmente envolvidos são:

- diminuição na liberação de ácidos graxos do tecido adiposo pela maior

- reesterificação ocorrida;
- vasoconstrição do tecido adiposo. Algumas observações mostram que outros fatores podem estar envolvidos, porque a elevação artificial de lipídios sanguíneos no exercício nessa intensidade não atinge valores de oxidação de ácidos graxos obtidos no exercício a 65% do $\text{VO}_2\text{máx}$.

O processo de ajustamento orgânico e celular promovido pelo treinamento da potência aeróbia, por exemplo, aumento no potencial oxidante muscular, aumenta o uso de ácidos graxos e diminui a oxidação de CHO nesse tecido. Em geral, pode-se dizer que os seguintes fatores alterados pelo treinamento dessa capacidade física justificam o maior consumo de lipídios nessa condição:

- aumento no conteúdo mitocondrial muscular, assim como nas suas enzimas oxidativas;
- aumento na oxidação de triacilgliceróis musculares;
- aumento no consumo de ácidos graxos plasmáticos;
- alterações na mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo;
- diminuição na concentração intracelular de malonil-CoA;
- queda na utilização de ácidos graxos circulantes com aumento paralelo na oxidação de fontes intramusculares destes.

Proteínas, aminoácidos e exercício físico

Há mais de dois mil anos tem sido sugerido que atletas envolvidos no treinamento de força precisam ingerir proteínas em quantidades muito superiores às recomendadas pelo Recommended Dietary Allowances (RDA), $0,7$ a $0,8\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$. Esse pressuposto se baseia na passagem histórica do gladiador Milo, na antiga Grécia, que ingeriu em um dia, 9 quilos de carne, 9 quilos de pão e 8,5 litros de vinho, como estratégia ergogênica para lhe conferir vitórias na arena.

Atualmente, não só os praticantes de modalidades esportivas envolvidas com treinamento de força, mas a maioria dos esportistas e frequentadores de academias de condicionamento físico estão incluindo em suas rotinas de exercícios aumento significativo na ingestão de proteínas alimentares, bem como produtos manufaturados industrialmente, com o objetivo de fornecer mais proteína ao organismo. Essa prática é incentivada pela mídia escrita e televisiva em razão de algumas culturas esportivas considerarem que a adição de proteínas na dieta aumenta o crescimento tecidual muscular, e, a síntese de hormônios e as enzimas necessárias para o metabolismo, ou para servir como um potente substrato energético durante o exercício.

É importante reconhecer que a medição do consumo alimentar constitui somente um componente da avaliação do estado nutricional de um indivíduo ou de uma população. Os quatro componentes principais da avaliação do estado nutricional são a medição do consumo alimentar, a avaliação antropométrica da composição corporal e de outras

dimensões físicas do corpo, a avaliação dos sinais clínicos e dos sintomas de mau estado nutricional e, finalmente, as avaliações bioquímicas ou laboratoriais de vários tecidos do corpo. Atletas de força e fisiculturistas (*bodybuilders*) têm tradicionalmente mantido dietas com ingestão de proteínas bem acima do RDA. Visto que essas suposições são baseadas em informações populares ou estudos sem controle científico confiável, muitos cientistas do esporte e do exercício afirmam que para adultos com atividade física regular, como aqueles que além das atividades profissionais diárias se exercitam pelo menos 1 hora por dia, a ingestão de proteínas deve ser de $1,0$ a $1,2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$, e $1,6$ a $2,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$ para atletas de força, dependendo do volume e da intensidade do treinamento. Até hoje não há dados de referência para os atletas em geral, nem para nenhum grupo específico de atletas.

A seleção e o uso de padrões de referência com base na população, obtidos de vários segmentos da população geral com dados individuais para atletas, baseia-se, por exemplo, no índice de massa corporal (IMC), que é frequentemente utilizado como índice de excesso de adiposidade na população geral. Ele pode ser completamente inapropriado para atletas, em especial aqueles envolvidos com treinamento de força, para os quais os valores de IMC altos indicariam aumento do conteúdo muscular, em vez de adiposidade.

Muitos métodos são usados para medir as necessidades proteicas: balanço nitrogenado, cinética de proteínas, avaliação do crescimento muscular e gasto metabólico. Antes de nos atermos a essa explanação, é necessária uma compreensão básica da estrutura e do metabolismo de proteínas.

ESTRUTURA DAS PROTEÍNAS

As proteínas são constituídas por “blocos” formadores no organismo, que são os aminoácidos, sendo essenciais para a síntese de proteínas estruturais, enzimas, hormônios e neurotransmissores. Embora mais de 300 aminoácidos diferentes tenham sido encontrados na natureza, apenas 20 são comumente encontrados como constituintes das proteínas dos mamíferos. Esses aminoácidos estão ligados entre si por ligações peptídicas, e essa sequência de ligações lineares contém informações necessárias para gerar uma molécula de proteína com estrutura tridimensional única.

Essas estruturas são organizadas em quatro níveis: primários, secundários, terciários e quaternários. A compreensão desses níveis é de extrema importância, pois podem ser usados para detecção e diagnóstico de doenças. Estão envolvidos em diversas alterações metabólicas ocorridas no exercício. Consequentemente, supõe-se que atletas envolvidos com exercícios intensos devam consumir proteínas adicionais em suas dietas ou devam ingerir suplementos com aminoácidos específicos. Enquanto estudos sobre o balanço energético geralmente consideram que atletas podem necessitar de quantidades adicionais de proteínas em suas dietas em comparação com as recomendadas pela RDA, diversos estudos apontam para um consumo de, aproximadamente, 15% do total calórico para um balanço nitrogenado positivo.

O catabolismo dos aminoácidos é mais complexo que o da glicose e o dos ácidos graxos. As razões para tais afirmações são baseadas na existência de pelo menos 20

aminoácidos (Quadro 8.1) que sofrem catabolismos diferentes.

Quadro 8.1 – Aminoácidos essenciais e não essenciais

Essenciais	Não essenciais
Isoleucina (G/C)	Glutamato (G)
Leucina (C)	Glutamina (G)
Lisina (C)	Prolina (G)
Metionina (G)	Aspartato (G)
Fenilalanina (G/C)	Asparagina (G)
Treonina (G)	Alanina (G)
Triptofano (G/C)	Glicina (G)
Valina (G)	Serina (G)
Arginina (G)	Tirosina (G/C) ²
Histidina ¹	Cisteína (G) ²
	Arginina (G)

¹ essencial somente no primeiro ano de vida. (G): glicogênico. (G/C): glicogênico e cetogênico. (C): cetogênico. ² sintetizados a partir de aminoácidos (metionina e fenilalanina).

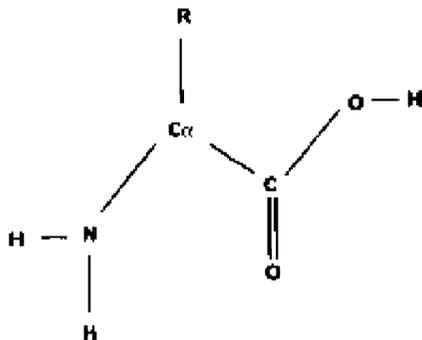


FIGURA 8.1 – A estrutura básica de um aminoácido.

Os aminoácidos apresentam um grupo amina (-NH₂) e uma carboxila (-COOH), com exceção da prolina, que contém um grupo imino (-NH-) no lugar do grupo amina. No pH fisiológico (aproximadamente pH = 7,4), o grupo carboxila é dissociado, formando o íon carboxilato (-COO⁻), carregado negativamente, e o grupo amina é protonado (-NH₃⁺). Nas proteínas, quase todos esses grupos carboxila e amina combinam-se por ligações peptídicas e não estão disponíveis para reação química, exceto para a formação de pontes de hidrogênio, que são ligações entre o oxigênio da carbonila de um peptídeo ao grupo -NH⁻ de uma ligação peptídica (Figura 8.2).

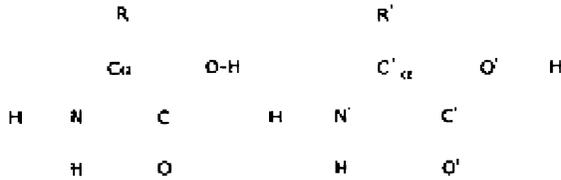


FIGURA 8.2 – Ligação peptídica.

Além dos átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio, o nitrogênio não pode ser armazenado e, quando há excesso das capacidades biossintéticas da célula, os aminoácidos são imediatamente degradados. A primeira fase do catabolismo envolve remoção dos grupos α -amino por transaminação e desaminação oxidativa, formando amônia e α -cetoácidos correspondentes. Uma porção da amônia livre é excretada na urina, mas a maior parte é usada na síntese de uréia, quantitativamente a via mais importante para eliminação de nitrogênio do corpo. Com a remoção do grupo amino da molécula do aminoácido, um novo aminoácido será sintetizado a partir da remoção do grupo amino de outro aminoácido. O composto restante do carbono desaminado pode ser usado para formar carboidratos ou gorduras, ou ser metabolizado diretamente para obtenção de energia.

O papel das proteínas corporais nessas transformações origina dois importantes conceitos: o *pool* de aminoácidos e o *turnover* de proteínas. O *pool* de aminoácidos é constituído pelos aminoácidos resultantes da hidrólise das proteínas da dieta e representa cerca de 100 g, bem inferior à quantidade de proteínas contidas em um indivíduo de 70 kg, cerca de 12 kg. Durante o exercício a degradação dessas proteínas é acelerada e a ressíntese (*turnover*) é otimizada durante as fases recuperativas com ingestão de alimento, principalmente se os últimos tiverem quantidades significativas de proteínas de alto valor biológico, ou seja, uma quantidade elevada de aminoácidos essenciais.

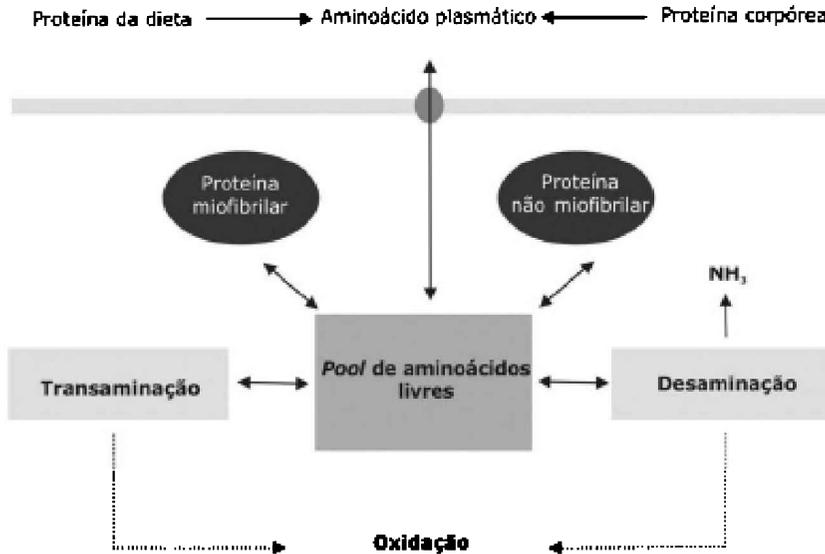


FIGURA 8.3 – Representação esquematizada da cinética das proteínas.

BALANÇO NITROGENADO

A avaliação do metabolismo proteico de um indivíduo pode ser feita pelo seu balanço nitrogenado, um procedimento clássico utilizado para esse fim. Historicamente, os investigadores têm usado o procedimento de Kjeldahl para quantificar o conteúdo de nitrogênio. O balanço nitrogenado é a diferença entre a quantidade de nitrogênio ingerido e a quantidade excretada. Em um indivíduo adulto, ingerindo quantidades ideais de proteínas, a eliminação é igual à ingestão e o balanço nitrogenado é igual a zero, o que significa um balanço nitrogenado equilibrado. Em atletas que aumentam o conteúdo proteico em suas dietas, tanto a ingestão como a excreção são aumentadas, mantendo assim um balanço nitrogenado equilibrado. O que sugere que mesmo para atletas de força ou potência aeróbia, que têm gasto energético aumentado, a ingestão proteica também será proporcionalmente aumentada de acordo com as necessidades calóricas da dieta. O excesso de proteína ingerido na dieta é armazenado como triacilgliceróis.

No caso de treinamento intenso (supertreinamento), jejum, dietas com restrição de carboidratos e em condições patológicas como câncer, diabete, infecções e ainda em situações de perda de tecidos como queimadura grave ou intervenção cirúrgica, pode ocorrer eliminação de nitrogênio em proporções maiores que a ingestão, ocorrendo assim o balanço nitrogenado negativo.

A teoria de que quando ocorre aumento de tecido (massa muscular) em decorrência do aumento proteico na dieta, levando a uma ingestão de nitrogênio superior à eliminação, em que é estabelecida uma situação de balanço nitrogenado positivo, não é sustentada por alguns pesquisadores. Alguns pesquisadores sugeriram que indivíduos treinados apresentam menor aumento da degradação proteica após o exercício em relação a indivíduos não treinados. Outros concluíram que levantadores de peso de alto nível podem necessitar de cerca de 2,2 a 2,6 g/kg/dia. O curioso é que depois de um período de um mês de treinamento houve redução significativa na quantidade de proteína necessária por dia (0,99 g).

CINÉTICA DE PROTEÍNAS

Pelo procedimento que utiliza infusão ou ingestão de isótopos radioativos (^{13}C , ^{14}C , ^{15}N) é possível estimar os vários componentes (síntese, degradação e oxidação) contribuintes do estado proteico total (nitrogênio). Além disso, o fato de essas estimativas serem feitas relativamente por métodos não invasivos (ingestão alimentar e ar expirado mais amostras de sangue ou urina) é uma alternativa para a mensuração do balanço nitrogenado. Essa técnica é utilizada há muitos anos, mas por ter um alto custo, somente alguns laboratórios utilizam-na.

AValiação DO CRESCIMENTO MUSCULAR

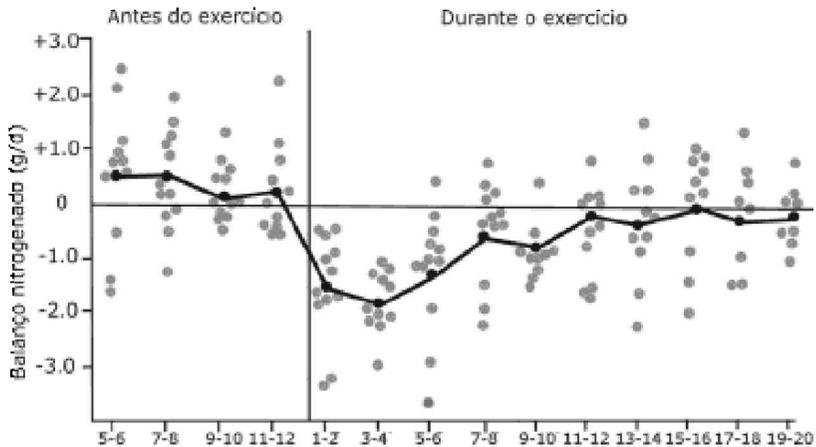
Embora essa técnica seja criticada quando avalia as necessidades de proteína, recentemente alguns estudos têm recorrido a ela para determinar a ingestão de proteínas. O motivo é que as imagens feitas pelo computador não são disponibilizadas em tempo hábil pelo programa e seu uso é limitado também pelo tempo de exposição à radiação. Entretanto, com o desenvolvimento da imagem por ressonância magnética, elas são utilizadas agora com uma excepcional qualidade. E, além do mais, essa técnica não apresenta riscos e é possível obter várias imagens e calcular o aumento da massa magra com resultados extremamente precisos. Essa técnica representa uma grande evolução em comparação a outras técnicas de imagens, por exemplo, o ultrassom, e também com outros métodos utilizados para medir mudanças de tamanho muscular como a antropometria.

EFEITOS DO GASTO ENERGÉTICO

Em consequência das estratégias teoricamente utilizadas pelos atletas, como a ingestão aumentada de proteínas e a suplementação alimentar de aminoácidos, algumas

pesquisas sem controle científico sustentam essas estratégias, de que quanto mais intenso for o treinamento (de força ou de potência aeróbia), maior deverá ser a ingestão de alimentos proteicos.

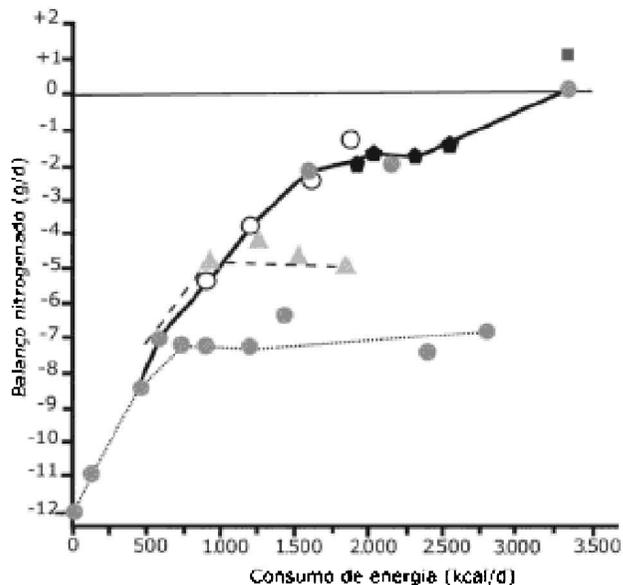
Gráfico 8.1 – Efeito do balanço nitrogenado no início de um programa de exercícios em indivíduos, mantendo uma ingestão constante de nitrogênio



Fonte: modificado de Gontzea, Gorcea e Popescu (1975).

O balanço energético tem grande importância na determinação do balanço nitrogenado para avaliar o efeito do exercício, porque este pode modificar o balanço energético. A quantidade de energia suficiente para manter o balanço nitrogenado no estado de repouso provavelmente pode ser insuficiente quando o gasto energético aumenta no início do exercício.

Gráfico 8.2 – Efeito do aumento do balanço energético no balanço nitrogenado. Cada linha representa diferentes ingestões de proteína



Fonte: modificado de Calloway e Spector (1954).

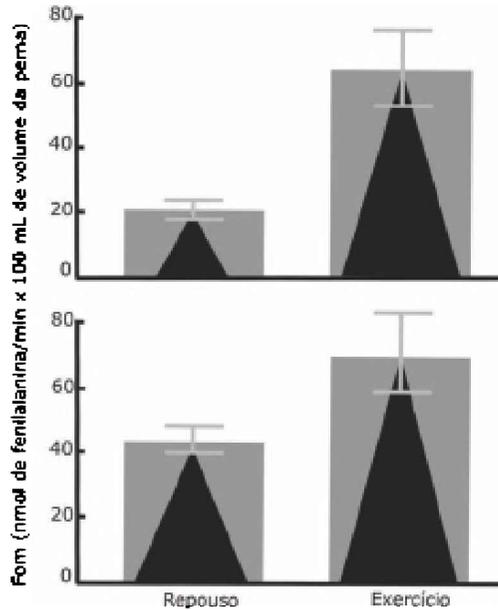
FIGURA 8.5. Efeito do aumento do balanço energético no balanço nitrogenado. Cada linha representa

Mesmo que o balanço nitrogenado possa ser aceito como uma avaliação precisa, as pesquisas utilizando essa técnica ainda são limitadas, porque avaliam indiretamente a ingestão de proteínas, razão pela qual as pessoas tomam suplementos proteicos, aos quais, hipoteticamente, é creditado o aumento da força e do volume musculares. A base metabólica para o aumento da força e do volume musculares está na estimulação da síntese das proteínas musculares, que é proporcional à degradação dessas proteínas durante o exercício. Essa hipótese continua focada na regulação da síntese e da degradação das proteínas musculares.

Revisão feita por Wolfe (2000) enfatiza a importância dos aminoácidos transportados através da membrana entre o sangue e os compartimentos intracelulares, que estão intimamente relacionados com a síntese e a degradação de proteínas. Indivíduos submetidos a um programa de treinamento com pesos apresentam aumento da degradação das proteínas teciduais, sugerindo assim um aumento na síntese proteica. Porém, na ausência de ingestão alimentar, os aminoácidos requeridos para a produção de proteínas musculares são derivados em grande quantidade das proteínas degradadas, logo, mesmo havendo aumento na síntese de proteínas após o exercício, o balanço nitrogenado continuará negativo, pois alguns aminoácidos vindos da degradação causada pelo exercício serão oxidados e, conseqüentemente, indisponibilizados para a construção de novas proteínas. Nesse caso, faz-se necessária a ingestão alimentar para haver balanço nitrogenado positivo no músculo.

Gráfico 8.3 – Efeitos do treinamento com pesos (acima) na síntese de proteínas

musculares (Fom) e degradação muscular (abaixo) em indivíduos destreinados



Fonte: modificado de Biolo et al. (1995).

A ingestão alimentar pode estimular a síntese proteica secundariamente, já que estimula a liberação de insulina; esta pode estimular diretamente a síntese proteica e, até certo ponto, diminuir a proteólise.

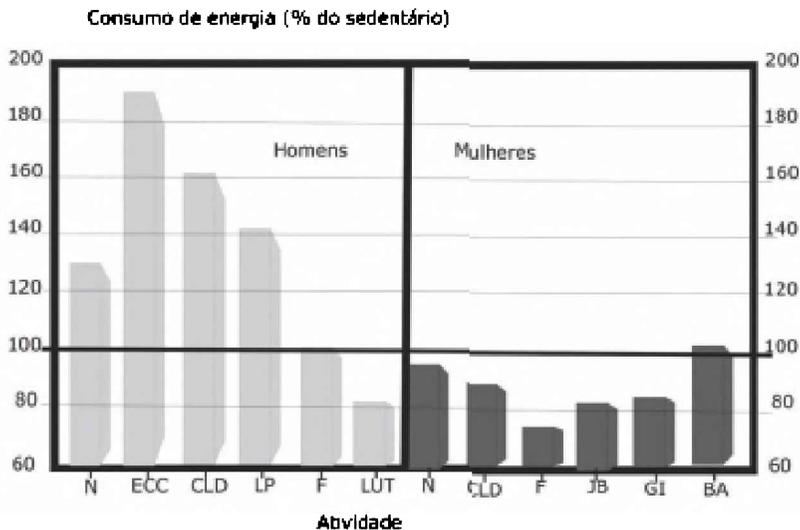
EFEITOS DO CONSUMO ENERGÉTICO

Culturalmente, os atletas, em especial os envolvidos com o treinamento de força, acreditam piamente que suas ingestões proteicas devem ser bem maiores que as de indivíduos sedentários; porém, isso é derivado de informações sem fundamentação científica.

Postula-se há pelo menos meio século que o consumo inadequado de energia eleva a necessidade do consumo de proteínas, provavelmente porque algumas proteínas são utilizadas para síntese de enzimas e tecido, uma vez que em condições extremas, como o exercício prolongado, e/ou o jejum, as proteínas são utilizadas como energia e na reparação do catabolismo. Indivíduos fisicamente muito ativos ou atletas têm suas necessidades proteicas aumentadas para a manutenção da síntese de tecidos (atletas de força) ou enzimas. Além disso, parece haver uma diferença na capacidade de aumentar o consumo energético adequado durante exercícios de alta intensidade entre homens e

mulheres.

Gráfico 8.4 – Diferença de consumo energético entre homens e mulheres ativos



N: nadadores. ECC: esquiadores de cross country. CLD: corredores de longa distância. LP: levantadores de peso. F: fisiculturista. LUT: lutadores (*wrestlers*). JB: jogadores de basquete. GI: ginastas. BA: bailarinos.

Fonte: modificado de Lemon (2000a).

As mulheres são mais hábeis na preservação do tecido muscular que os homens quando o consumo energético é baixo. Isso pode ocorrer via mecanismo de *down-regulation* no metabolismo feminino. Entretanto, os detalhes de como esse mecanismo pode alterar as necessidades proteicas entre homens e mulheres quando o consumo energético é insuficiente, carecem de mais investigações.

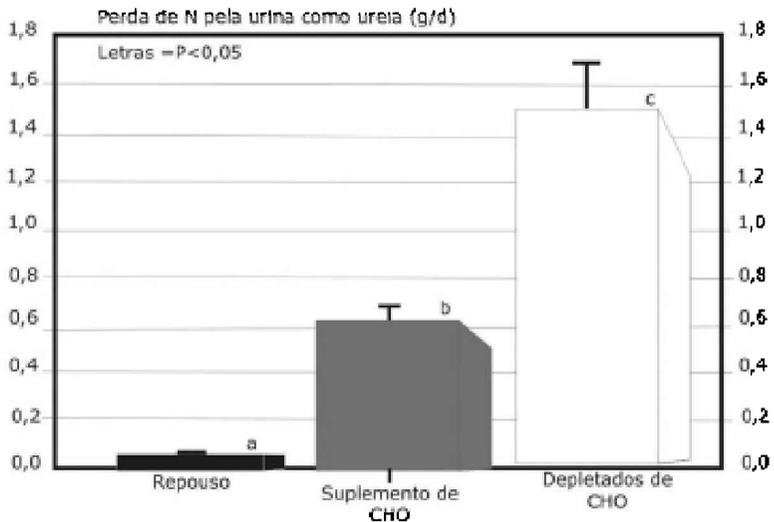
CONTEÚDO DE CARBOIDRATOS

A disponibilidade de carboidratos no músculo exercitado é crítica quando a contração muscular é intensa, em comparação a proteínas e gorduras. Visto que os estoques totais de carboidratos podem ser depletados em uma única sessão de exercícios intensos, sua importância é caracterizada pela quantidade de estudos disponíveis na literatura em comparação aos outros macronutrientes. Entretanto, quando a disponibilidade de carboidratos é baixa, o trabalho muscular se torna crítico por estar inversamente relacionado com o catabolismo de proteínas. Portanto, a ingestão de carboidratos tem grande importância para pessoas ativas e/ou atletas em seus

treinamentos diários, no que diz respeito à manutenção e à hipertrofia do tecido muscular e dos conteúdos musculares e hepáticos de glicogênio. Ainda, pessoas ativas precisam preocupar-se muito menos com o excesso de carboidratos na dieta que pessoas sedentárias, porque esse substrato é utilizado para repor os estoques que são depletados durante as sessões de treinamento ou competições.

É fato que os atletas geralmente têm grandes dificuldades para repor os estoques de carboidratos após o exercício. Já indivíduos sedentários com alto consumo de carboidratos são acometidos do aumento no conteúdo de triacilgliceróis a partir da formação de malonil-CoA, originário da Acetil-CoA, catalisada pela acetil-CoA carboxilase. Indivíduos que ingerem quantidades excessivas de carboidratos têm elevada produção de piruvato, o qual apresenta vários destinos.

Gráfico 8.5 – A excreção de nitrogênio aumenta com exercícios prolongados intensos e especialmente quando os estoques de carboidratos são baixos



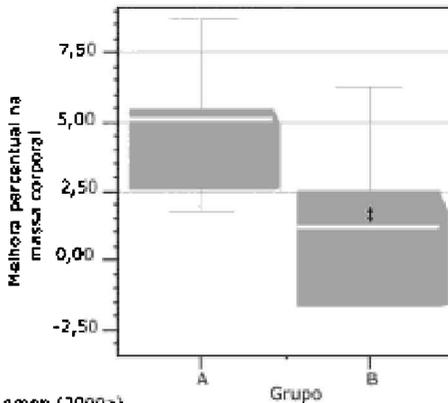
Fonte: modificado de Lemon (2000a).

EXERCÍCIO (INTENSIDADE, DURAÇÃO E TIPO)

O aumento da intensidade e da duração do exercício, pelo menos em exercícios prolongados, causa aumento da utilização de proteínas, presumivelmente como combustível auxiliar. Relataram-se em estudos inicialmente baseados em experimentos com balanço nitrogenado aumentos diários nas necessidades de proteínas em 50% a 75% (1,2 – 1,4 x 0,8 g/kg), quando em comparação a indivíduos sedentários. Embora o

treinamento de força sugira o aumento das necessidades proteicas por volta de 100% (1,6 – 1,8 x 0,8 g/kg) com base no balanço nitrogenado, estudos realizados por esse mesmo grupo, utilizando isótopos radioativos, revelaram que esses mecanismos não aumentam a utilização do substrato.

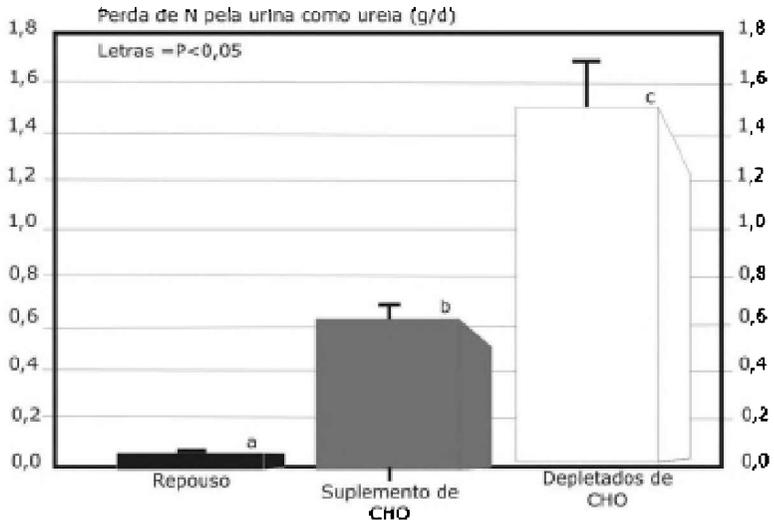
Gráfico 8.6 – Comparação do balanço nitrogenado (necessidade proteica) em corredores *versus* indivíduos sedentários



Fonte: modificado de Lemon (2000a).

Fonte: modificado de Lemon (2000a).

Gráfico 8.7 – Comparação do balanço nitrogenado (necessidade proteica) em indivíduos submetidos ao treinamento de força com diferentes ingestões de proteínas



Fonte: modificado de Lemon (2000a).

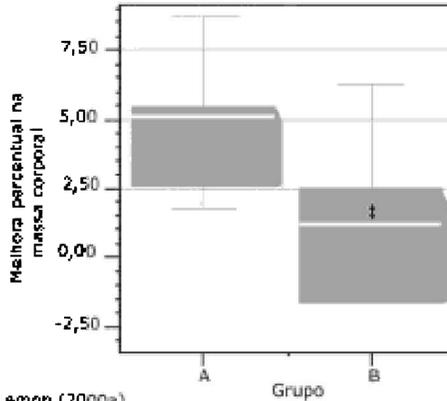
Desde a década de 1990, os atletas passaram a ingerir substâncias que podiam também aumentar o balanço nitrogenado durante o treinamento de força. A creatina (Cr), substância com finalidades ergogênicas, sintetizada da combinação de três aminoácidos, glicina, arginina e metionina, tem mostrado aumentar o desempenho físico, especialmente quando aliada a exercícios intensos de curta duração e com intervalos reduzidos. Souza Junior (2002) demonstrou aumento da força de 1 RM e aumento da massa muscular em indivíduos submetidos a um protocolo de treinamento de força, suplementados com creatina durante oito semanas de treinamento.

Outros autores também encontraram resultados positivos em indivíduos que se submeteram a protocolos de treinamento de força e que foram suplementados com Cr. Concluiu-se que a suplementação com Cr aumenta o desempenho físico em torno de 7% em exercícios repetitivos de alta intensidade, podendo ser vantajosa para esportes de velocidade. Alguns autores sugeriram que o aumento do volume muscular é modulado por aminoácidos e hormônios que regulam as atividades dos íons transportadores e dos canais iônicos presentes na membrana plasmática, afetando o potencial de membrana ou modulando os substratos que são transportados por dependência de Na^+ .

Especificamente, o efeito anabólico do hormônio insulina e o efeito anticatabólico do aminoácido glutamina podem alterar o volume celular. Essa ideia é sustentada pelo fato de os efeitos anabólicos poderem ser quantitativamente minimizados por células hidratadas em ambiente hiposmótico. De acordo com vários pesquisadores, essa alteração pode ser traduzida como um dos fatores responsáveis pelo aumento da síntese de proteínas ou pela redução da degradação proteica ou quando esses mecanismos são observados associados à suplementação de Cr. Confirmando essa teoria, relatou-se que a adição de Cr às células musculares esqueléticas incubadas aumenta a síntese de miosina *in vitro*. Outros pesquisadores observaram esses efeitos em indivíduos ativos e em atletas,

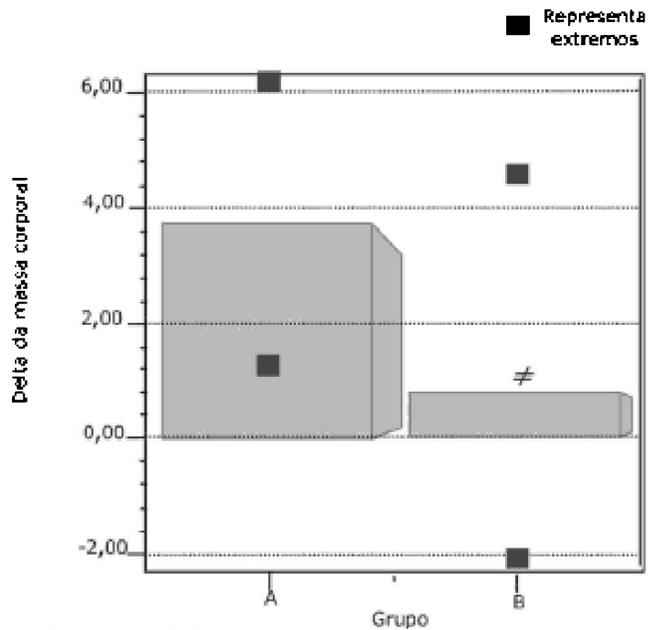
e também observaram que os efeitos residuais do aumento do desempenho físico permaneceram pelo menos durante quatro semanas após a interrupção da suplementação com Cr. Além disso, constatou-se que os ganhos, tanto na massa muscular como na força, foram maiores em indivíduos que foram suplementados com Cr e proteína que aqueles apenas com proteína.

Gráfico 8.8 – Comparação do balanço nitrogenado (necessidade proteica) em indivíduos submetidos ao treinamento de força com diferentes ingestões de proteínas



Fonte: modificado de Lemon (2000a).

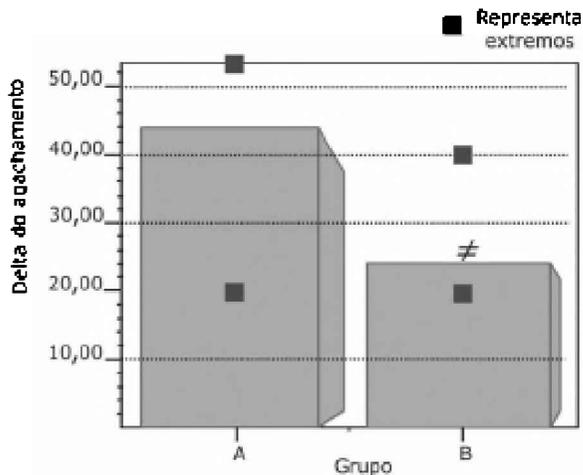
Gráfico 8.9 – Delta da massa corporal nos grupos A (Cr), n = 9 e B (Pla=placebo), n = 9, após oito semanas de treinamento. ≠ diferença significativa em P = 0,010



Fonte: modificado de Souza Júnior (2002).

Fonte: modificado de Souza Júnior (2002).

Gráfico 8.10 – Delta no teste 1AMVDM do exercício de agachamento, nos grupos A (Cr), n = 9, e B (Pla), n = 9, após oito semanas de treinamento. ≠ diferença significativa em P = 0,016



Fonte: modificado de Souza Júnior (2002).

Fonte: modificado de Souza Júnior (2002).

A ingestão de Cr e/ou alguns outros componentes da carne e do peixe, em combinação com grande ingestão de aminoácidos, pode explicar por que atletas de força experimentam ganhos na massa muscular e na força com ingestões proteicas acima do recomendado (1,8 – 2,0 g/kg), enquanto estudos laboratoriais não mostram ganhos significativos. Essa hipótese precisa ser mais bem examinada. Entretanto, outros pesquisadores observaram maiores ganhos na força e na massa muscular em indivíduos submetidos ao treinamento de força com Cr e proteína que em aqueles apenas com proteína, como demonstrado na Tabela 8.1.

Tabela 8.1 – Treinamento de força realizado durante sete semanas combinado com suplementação de Cr + Proteína (Pro) *versus* Pro ou só com Cr

	Pré	Pós	Pré	Pós
Creatina + Proteína	103,1 ± 5,9	116,7 ± 6,8ab	10,0 ± 1,8	40,0 ± 3,9ab
Proteína	86,8 ± 4,9	94,4 ± 4,2a	7,7 ± 0,7	23,8 ± 1,8a
Creatina	94,2 ± 4,1	109,9 ± 3,0ab	11,9 ± 1,5	29,8 ± 3,6ab

* P < 0,05 versus pré-treinamento; † P < 0,05 versus somente proteína

Fonte: modificado de Norren et al. (1999).

VALOR BIOLÓGICO

Os seres humanos sintetizam somente 50% dos aminoácidos necessários para as

reparações biológicas imprescindíveis. Se os aminoácidos essenciais, ou indispensáveis, não forem consumidos em quantidades suficientes, a produção de proteínas será afetada significativamente. A qualidade das proteínas encontradas nos alimentos determina a quantidade desses aminoácidos, uma vez que não sendo sintetizados pelo organismo, o ser humano precisa consumi-los pela ingestão diária de alimentos que contenham esses aminoácidos em grande quantidade. Os alimentos de origem animal (carne, peixe, aves e ovos) são considerados de alto valor biológico, por apresentarem em sua composição uma grande quantidade dos aminoácidos essenciais. Embora outros tipos de alimento como grãos, frutas e vegetais contenham esses aminoácidos, não os apresentam em quantidades suficientes para serem considerados com alto valor biológico. Todavia, sendo difícil, mas não impossível, uma combinação de alimentos de baixo valor biológico (grãos, frutas e vegetais) pode elevar o valor biológico da dieta, permitindo, por exemplo, que indivíduos estritamente vegetarianos possam viver adequadamente ao estilo de vida moderado.

Já se os adeptos do vegetarianismo estrito se submeterem a exercícios físicos intensos, com certeza poderão correr grande risco de uma ingestão insuficiente de proteínas de alto valor biológico e, conseqüentemente, uma diminuição da síntese miofibrilar. Semelhantemente, indivíduos acima de 60 anos apresentam diminuição da síntese miofibrilar em torno de 30%. Tal fato explica-se pela necessidade da manutenção da síntese de proteínas, que é desacelerada com a diminuição do mecanismo funcional e da massa muscular. Tem sido sugerido que a melhor estratégia para evitar a perda e até estimular a síntese miofibrilar é o exercício de força. Esse tipo de exercício pode estimular a síntese proteica em humanos adultos e idosos.

Como vem sendo discutido neste capítulo, lendariamente, muitos atletas envolvidos com treinamento de força reivindicam uma grande ingestão de proteínas para a obtenção de respostas hipertróficas nas células musculares. Lemon (1998) sugeriu a presença de algumas delas relatadas em experimentos científicos, mas o efeito da ingestão de proteínas acima do estabelecido, pelo menos teoricamente, na síntese miofibrilar de proteínas, ainda não foi examinado. Welle e Thornton (1998) testaram a hipótese de que a síntese miofibrilar em indivíduos idosos (62-75 anos) não treinados e a estimulação da síntese miofibrilar pelo treinamento de força seriam proporcionais à ingestão de proteínas quando o consumo energético fosse constante.

Os autores relataram que a síntese miofibrilar foi rápida em todos os grupos analisados (27%, $P < 10^{-6}$), porém a estimulação da síntese miofibrilar não foi significativa nos três grupos submetidos ao treinamento de força com diferentes quantidades de proteínas consumidas (% de energia = 7%, 14% e 28%). A baixa ingestão de proteínas (7%) foi correspondente a $0,6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$, enquanto a ingestão normal (14%) foi de $0,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$, e a alta ingestão correspondeu a $1,2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$. A conclusão final do estudo foi de que não ocorrem aumentos na estimulação da síntese miofibrilar induzida pelo treinamento de força em nenhum dos grupos analisados. O que significa que a magnitude do efeito do treinamento de força sobre a síntese de proteínas depende mais da intensidade do treinamento que de qualquer outro fator.

Em contrapartida, outros estudos feitos por Campbell et al. (1999) demonstraram que indivíduos idosos (59-69 anos), que se submeteram ao treinamento de força, obtiveram ganhos significativos de massa muscular com uma dieta contendo carne em comparação ao grupo lactovegetariano, o que sugeriu que, além do efeito causado pelo treinamento, o

tipo de proteína ingerido pode influenciar no crescimento muscular. Com base nesses fatos, os atletas de força, bem como indivíduos fisicamente ativos envolvidos com o treinamento de força (hipertrofia) têm feito uso de produtos industrializados, conhecidos como *whey protein*, especialmente os isolados ou hidrolisados, que proporcionam uma ótima qualidade proteica, com base em sua alta biodisponibilidade, contendo uma quantidade crítica de aminoácidos como glutamina, leucina, isoleucina e valina.

Os estudos de Appicelli et al. (1995) relataram que indivíduos adultos submetidos ao treinamento de força (hipertrofia) obtiveram ganhos significativos após o treinamento, sendo que não houve diferença entre os grupos suplementados com *whey protein*, caseína, soja e maltodextrina. Corroborando os resultados obtidos em outros estudos, o tipo de proteína não afetou nos ganhos de força e volume muscular, mas como a resposta do grupo suplementado com maltodextrina teve a mesma magnitude, a pré-suplementação proteica pode ter sido suficiente para maximizar o crescimento muscular.

Estudos adicionais deverão ser feitos para esclarecer todas as possibilidades, uma vez que uma combinação dietética de proteínas pode estimular o crescimento muscular. Há evidências de que as propriedades físico-químicas do *whey protein* façam os aminoácidos entrarem na corrente sanguínea, após a ingestão, mais rapidamente que a caseína, o que produz um lento, porém mais prolongado, aumento de aminoácidos no sangue.

INGESTÃO DE PROTEÍNAS E AMINOÁCIDOS APÓS O EXERCÍCIO

Há grande discussão a respeito do tempo ideal para ingerir proteínas e/ou aminoácidos após o exercício. Sabe-se que após o exercício prolongado a ressíntese de glicogênio encontra-se aumentada. Similarmente ao exercício prolongado, o exercício de força (hipertrofia) resulta em significativo decréscimo de glicogênio. Entretanto, a magnitude do decréscimo não é tão elevada quanto à observada no primeiro caso. A influência da suplementação com carboidratos após o exercício de força tem sido investigada, e observou-se que a ressíntese de glicogênio é similar à do exercício de longa duração. Alguns estudos têm demonstrado que ocorre grande ressíntese muscular de glicogênio acompanhada de grande concentração plasmática de insulina com o consumo de suplementos de carboidratos mais proteínas, após o exercício prolongado.

Suplementos não isoenergéticos fazem que a interpretação dos resultados seja dificultada, porém, tem-se sugerido que proteínas e carboidratos quando suplementados juntos são mais eficazes em promover a ressíntese de glicogênio que somente com o segundo. Todavia, as diferenças observadas em indivíduos treinados e não treinados levam a uma provável relação entre a sensibilidade dos receptores GLUT-4. Os atletas têm demonstrado hipersensibilidade à insulina, em comparação aos indivíduos sedentários. Sendo assim, o aumento da sensibilidade à insulina parece estar ligado ao conteúdo de GLUT-4 no músculo.

Phillips et al. (1996) demonstraram que o treinamento aeróbio de curta duração aumenta o conteúdo de GLUT-4 no músculo, e é provável que o treinamento de força também aumente seu conteúdo tecidual, aumentando, por sua vez, a capacidade de transportar glicose para dentro da célula e, ainda, aumentando a sensibilidade celular à

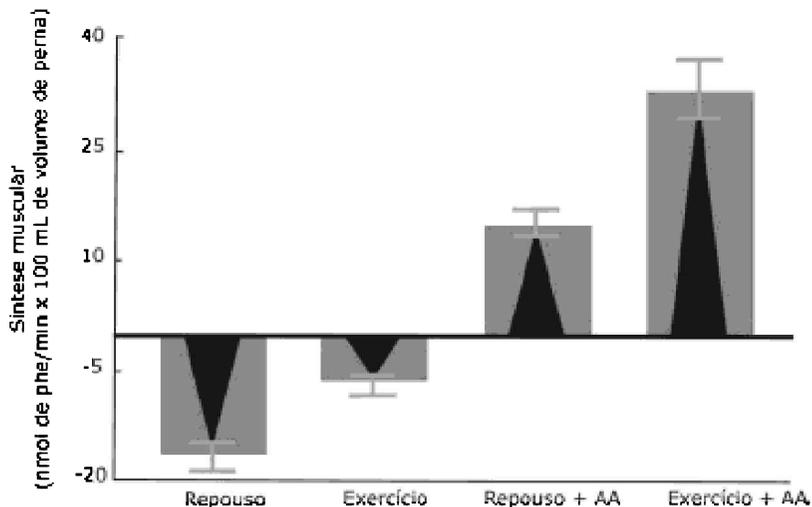
insulina. Porém, estudos realizados por outros pesquisadores não encontraram diferenças nas concentrações plasmáticas de insulina quando administrada uma combinação de carboidratos, proteínas e gordura ou somente carboidratos após o exercício de força. Além disso, nem o estudo da combinação de carboidratos e proteínas pareceu potencializar o aumento da insulina, quando em comparação à administração somente de carboidratos após o treinamento de força.

Entretanto, o conteúdo proteico pode ser importante para o atleta de força, uma vez que a hiperinsulenemia parece ser mais efetiva em promover a síntese das proteínas musculares, quando a hiperaminoacidemia é presente. Sendo assim, esses resultados nos levam a sugerir que tão importante quanto a ingestão de proteínas para a síntese das proteínas musculares, a ingestão de carboidratos imediatamente após o exercício de força (hipertrofia) é imprescindível para a otimização tanto da ressíntese do glicogênio muscular como da proteína tecidual. Caso a ingestão de carboidratos não seja feita imediatamente após o exercício de força, e ainda perdure pelas próximas horas, a ressíntese do glicogênio muscular estará prejudicada, aumentando assim a neoglicogênese, via ciclo alanina-glicose, em ação nos tecidos hepáticos a fim de suprir as necessidades orgânicas, contribuindo assim para um aumento do catabolismo muscular.

A grande questão relacionada à ingestão de carboidratos e proteínas ou aminoácidos após o exercício está condicionada ao tempo em que essa ingestão ocorrerá, e se a ingestão de proteínas e/ou aminoácidos deverá ser feita antes, em conjunto ou depois da ingestão de carboidratos, e, ainda, que quantidade de proteínas/kg de peso corporal deverá ser ingerida.

Os resultados obtidos por Wolfe (2000) indicam que se o objetivo for ampliar as respostas anabólicas, a ingestão de proteínas e/ou aminoácidos deverá ocorrer nas primeiras horas após o exercício de força, o que promoverá otimização do transporte de aminoácidos para dentro da célula muscular e aumento da síntese de proteínas. O que realmente irá determinar a síntese miofibrilar, porém, será a magnitude e o tipo de treinamento de força, acompanhados, é claro, da ingestão adequada dos nutrientes necessários para promover a síntese de glicogênio e de proteínas, otimizando assim os resultados positivos relacionados à hipertrofia muscular.

Gráfico 8.11 – Efeito da infusão de uma mistura balanceada de aminoácidos (AA) na síntese de proteínas no repouso e após o treinamento de força



Fonte: modificado de Wolfe (2000).

Biolo et al. (1997) demonstraram que em indivíduos jovens, o aumento da síntese de proteínas, imediatamente após o treinamento de força, é maior que 200% quando uma combinação de aminoácidos foi infundida intravenosamente. Há algumas evidências de que altos valores de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) consumidos possam reduzir a velocidade da degradação proteica na musculatura esquelética *in vivo*, uma vez que a proteína muscular tem sua degradação aumentada imediatamente após o exercício de força, e isso não ocorre quando os indivíduos recebem infusão de aminoácidos. Entretanto, não há evidências de que a dieta contendo grande quantidade de proteínas possa inibir a degradação diária de proteínas miofibrilares induzidas pelo treinamento de força, como é demonstrado pela excreção urinária de 3-metilhistidina.

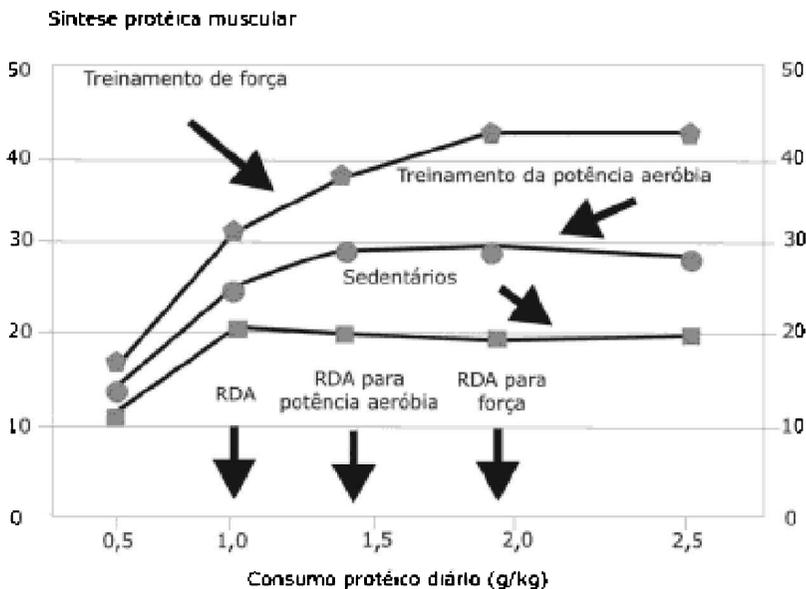
De fato, em estudos realizados por Campbell et al. (1995), indivíduos que se submetem a um treinamento de força com alta ingestão de proteínas ($1,62 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$) não aumentaram o balanço nitrogenado ou a massa muscular, comparados ao grupo que recebeu o mesmo treinamento e o mínimo recomendado pelo RDA ($0,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$), ainda que o balanço nitrogenado tenha sido mais positivo com a alta ingestão de proteínas antes e depois do treinamento.

As informações deste capítulo têm importância direta para os indivíduos ou atletas que recebem diariamente carga múltipla de exercícios de força e/ou indivíduos que tenham um baixo consumo energético (fisiculturistas e atletas de força antes da competição).

Os resultados de várias investigações feitas no campo da nutrição esportiva e as alterações metabólicas ocorridas durante o exercício incentivam o imediato consumo de carboidratos após o treinamento, em torno de 1 a 3 g/kg para o restabelecimento da glicemia sanguínea e do conteúdo muscular e hepático de glicogênio, assim como a

necessidade de ingerir proteínas de alto valor biológico e/ou aminoácidos essenciais nas primeiras duas horas após o treinamento ou a competição, com o objetivo de estimular a síntese miofibrilar de proteínas. Atualmente, as pesquisas demonstram que, assim como o consumo energético deve ser adequado, a ingestão de proteínas deve ser de 1,2-1,4 g/kg para indivíduos envolvidos em atividades físicas regulares, e 1,6-1,8 g/kg para os envolvidos com treinamento de força. E, ainda, futuros estudos serão bem-vindos para a elucidação de várias dúvidas que permanecem a respeito da nutrição e do metabolismo humano durante o exercício.

Gráfico 8.12 – Representação esquemática de como o exercício pode alterar as necessidades diárias de proteínas



RDA = quantidade diária recomendada.

Fonte: modificado de Lemon (2000a).

RDA = quantidade diária recomendada.

Fonte: modificado de Lemon (2000a).

Ciclo de Krebs e exercício físico

Apesar de as reações do ciclo de Krebs (CK) serem bem conhecidas, a maneira com que seu fluxo é regulado encontra-se sob intensa investigação. Estudos sobre o CK são dificultados, porque ele apresenta localização intramitocondrial. Além disso, boa parte dos seus intermediários e muitas enzimas constituintes estão presentes tanto no interior como exteriormente às mitocôndrias. Apesar disso, estudos com mitocôndrias de coração isolado e ensaios bioquímicos de metabólitos propiciaram compreensão suficiente para se estabelecer as bases dos processos que controlam o CK. Esses estudos demonstraram que o CK é regulado principalmente pelas atividades de três enzimas que catalisam reações fora do equilíbrio: citrato sintase, isocitrato desidrogenase e α -cetoglutarato desidrogenase.

Sugeriu-se, em adição aos processos relatados, que o aumento na concentração dos intermediários do CK é necessário para aumentar seu fluxo de substratos. Kornberg (apud Gibala, Young e Taegtmeier, 2000) utilizou pela primeira vez o conceito de anaplerose para descrever vias metabólicas que aumentam a concentração dos intermediários do CK. No músculo cardíaco, demonstrou-se que seus intermediários aumentam após a adição de glicose, acetato, corpos cetônicos e ácidos graxos no meio de perfusão do coração isolado. Esses estudos sugerem que a concentração total dos intermediários do CK está diretamente relacionada com o estado de energia do miocárdio. Isso levou à hipótese de que a quantidade dos seus intermediários serve para regular o metabolismo do coração.

Há poucas informações sobre o comportamento dos intermediários do CK no músculo esquelético e como o exercício físico interfere nas suas concentrações. De fato, até pouco tempo, somente um trabalho envolvendo roedores mensurou a quantidade dos intermediários do CK e apenas quatro dos oito intermediários foram mensurados no músculo esquelético de humanos. Apesar disso, muitos especulam sobre a importância da quantidade dos intermediários do CK no músculo de humanos durante o exercício físico. Essa proposta tem recebido muita atenção apesar de questões importantes permanecerem, como a referente à influência da concentração dos intermediários do CK na regulação do seu fluxo em músculos esqueléticos.

CONCENTRAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DO CK NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Alguns estudos utilizaram, sobretudo, músculos de membros de ratos estimulados por impulsos elétricos *in situ* e mediram sete dos oito intermediários do CK no repouso ou após a estimulação. O protocolo utilizado foi relativamente intenso, porque se detectou considerável aumento na concentração muscular de IMP com estimulação por 15 minutos. A succinil-CoA não foi mensurada, mas a concentração dos demais intermediários aumentou significativamente. Os intermediários elevados em maior quantidade foram o malato e o fumarato, que se elevaram em quatro vezes em comparação ao repouso, enquanto os demais aumentaram modestamente ou não se modificaram durante a estimulação. A perfusão muscular no repouso com 5 mM de piruvato por 60 minutos dobrou a concentração total de citrato, malato, fumarato e α -cetogluturato de 0,30 para 0,60 mmol/kg de peso úmido. Esse aumento coincide com a elevação tissular de alanina e a queda na concentração intramuscular de glutamato.

Alguns estudos mostraram que as concentrações do citrato, malato e fumarato são representativas de possível ocorrência de mudanças no conteúdo total de intermediários do CK, porque verificaram que esses metabólitos respondem, em músculos de roedores, por 70% da quantidade total muscular destes no repouso ou após estimulação elétrica.

Constatou-se que o exercício a 75% do VO_2 máx causa rápida elevação na concentração total de citrato, malato e fumarato de 0,49 no repouso para 4,41 mmol/kg de tecido seco após 5 minutos de exercício. Com o aumento na duração do exercício, a soma dos três intermediários declina gradualmente, e, no ponto de exaustão (75 a 80 minutos), apresentam 64% do valor obtido com 5 minutos de exercício. Sugeriu-se que o declínio na concentração total de intermediários durante a fase final do exercício prolongado é causado por redução no fluxo por meio do CK com precipitação da fadiga.

Os mesmos estudos com manipulação do consumo de CHO demonstraram que o aumento inicial no citrato, malato e fumarato não foi afetado pelo conteúdo muscular de glicogênio pré-exercício. Contudo, após o exercício prolongado, a concentração total dos intermediários foi aumentada se indivíduos apresentavam conteúdo muscular de glicogênio elevado antes do início do exercício. O último efeito também foi verificado quando se associou ao exercício o consumo de CHO durante sua execução. Sugeriu-se que o consumo de CHO antes ou durante o exercício prolongado eleva o ponto de fadiga por manter quantidade maior de intermediários do CK assim como seu fluxo metabólico.

Mais recentemente, foram realizados estudos em que todos os intermediários do CK foram mensurados, exceto a succinil-CoA. Os intermediários mensurados respondem por 99% do total de intermediários e, portanto, servem de índice quantitativo da quantidade total destes. Em um dos estudos, indivíduos exercitaram-se até a exaustão na intensidade de 70% do VO_2 máx. A soma total dos intermediários medidos foi semelhante à relatada previamente para o malato, citrato e fumarato. A soma dos intermediários elevou-se rapidamente no início do exercício, sendo três vezes superior ao repouso em 5 minutos de exercício. Portanto, o aumento na quantidade de intermediários do CK parece ser um fenômeno rápido, uma vez que o aumento verificado nos 5 minutos de exercício manteve-se após 15 minutos. A quantidade dos intermediários foi sensivelmente menor no ponto de exaustão (96 a 110 minutos) em comparação aos minutos iniciais de exercício, mas manteve-se duas vezes maior em comparação ao repouso.

Os resultados desse trabalho estão de acordo com os apresentados anteriormente, relativamente à contribuição do malato, fumarato e citrato em 70% na quantidade total de intermediários do CK. Contudo, as mudanças relatadas para esses intermediários podem não refletir as detectadas nos demais intermediários de acordo com o trabalho apresentado. De fato, no início do exercício, o succinato mostrou grande variação no seu aumento (5% a 600%) relativamente ao malato e ao fumarato, enquanto o aumento no citrato (50%), isocitrato (175%) e oxaloacetato (100%) foi mais modesto. O α -cetogluturato não se elevou, pelo contrário, declinou com a aproximação da exaustão, assim como os demais intermediários, mesmo os que se elevaram no início do exercício. Portanto, o tempo, a magnitude e a direção das modificações ocorridas nos intermediários do CK são bastante diferentes durante o exercício físico.

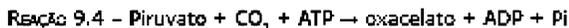
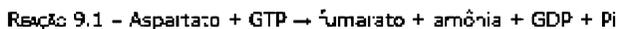
Em um estudo subsequente realizou-se biópsia muscular nos tempos 1, 3 e 5 minutos de exercício de extensão dos membros inferiores a 80% do máximo (80% – 1RM) para determinar o tempo em que as modificações nos intermediários do CK ocorrem. Esses dados reforçaram os anteriormente descritos quanto às respostas temporais dos diferentes intermediários do ciclo. Além disso, notou-se que a expansão dos intermediários do CK ocorre rapidamente, uma vez que 60% do total aumentado nos intermediários ocorreu no primeiro minuto de exercício. O aumento foi mediado principalmente pelo malato, pelo fumarato e pelo succinato, totalizando 90% do total aumentado nos intermediários no primeiro minuto de contração.

Apesar dos resultados esclarecedores de algumas questões referentes ao assunto, outras ainda precisam ser investigadas, como: a) Que reações são responsáveis pela anaplerose no CK? b) O aumento nos intermediários do CK é importante para seu

fluxo ou é simplesmente o resultado do aumento na velocidade metabólica ocorrida durante o exercício? c) As mudanças nos intermediários do CK podem esclarecer questões referentes ao controle do metabolismo celular?

REAÇÕES ANAPLERÓTICAS NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Certo número de mecanismos pode potencialmente contribuir para a anaplerose, e a importância fisiológica desses processos tem resultado em muitos debates. Os mecanismos propostos incluem o ciclo de degradação de purinas (Reação 9.1) e as reações catalisadas pelas enzimas glutamato desidrogenase (Reação 9.2), alanina aminotransferase (Reação 9.3), piruvato carboxilase (Reação 9.4), fosfoenolpiruvato carboxiquinase (Reação 9.5) e enzima málica (Reação 9.6).



Como descrito, observou-se que a expansão da maioria dos intermediários do CK ocorre nos primeiros minutos de exercício físico. O ciclo de degradação de purinas foi aventado como o principal mecanismo anaplerótico no músculo esquelético; entretanto, verificou-se que esse ciclo responde somente por uma pequena taxa de incremento nos intermediários do ciclo. Baseando-se na Reação 9.1, o aspartato é necessário para cada fumarato gerado e também há relação estequiométrica no aumento da amônia. Não se encontrou mudança na concentração ou no consumo de aspartato pelo músculo esquelético durante o exercício físico, e, com base no total de amônia encontrado após 1 minuto de estimulação, concluiu-se que menos de 15% do aumento nos intermediários do CK pode ser atribuído à atividade do ciclo de purinas.

Com relação à enzima glutamato desidrogenase (Reação 9.2), uma quantidade significativa dessa enzima é encontrada no músculo esquelético, e a concentração de glutamato diminui aproximadamente 5 mmol/kg de peso seco de músculo no primeiro minuto de exercício. Contudo, em razão da estequiometria da reação da glutamato desidrogenase e com base na mudança pouco significativa na amônia, esse processo não deve ser importante para explicar o rápido aumento nos intermediários do CK. Reconheceu-se que para quantificar adequadamente mudanças na amônia pelo metabolismo muscular, deve ocorrer também aumento na glutamina e na alanina. Alguns estudos verificaram que a concentração muscular de glutamina não aumenta após 1 minuto (ao contrário, diminui mais que 5 mmol/kg de peso seco) de exercício. Estimou-se

que a contribuição máxima combinada do ciclo de purinas e de glutamato desidrogenase como reações anapleróticas é menor que 25%.

Verificou-se que a concentração intramuscular de alanina aumenta acentuadamente após 1 minuto de exercício e é quantitativamente similar ao aumento nos intermediários do CK. Assim, muitos pesquisadores sugeriram que a reação catalisada pela alanina aminotransferase (Reação 9.3) é o mecanismo anaplerótico mais importante. De fato, quando analisado em conjunto com a grande queda no glutamato muscular e o aumento no piruvato no começo do exercício, sugeriu-se que a reação catalisada pela alanina aminotransferase é a reação mais importante, responsável pelo aumento nos intermediários do CK. O estímulo para o aumento na velocidade do fluxo através da alanina aminotransferase é provavelmente o aumento no piruvato intramuscular quando a glicólise excede a velocidade de formação de piruvato em relação à sua oxidação pelo CK.

A infusão de epinefrina em humanos causa aumento dobrado no citrato, malato e fumarato muscular em humanos, e isso foi associado ao concomitante incremento no piruvato e na alanina. Em paciente com doença de McArdle, que não apresenta a enzima GP e não pode produzir, como consequência, piruvato a partir do glicogênio muscular, verifica-se atenuação no aumento desses três intermediários do CK durante o exercício. A importância da reação catalisada pela piruvato carboxilase e fosfoenolpiruvato carboxiquinase para anaplerose em músculos de mamíferos foi questionada com base nas suas baixas atividades catalíticas máximas encontradas nesses tecidos. Uma quantidade significativa de enzima málica encontra-se presente no músculo esquelético; entretanto, a carboxilação redutiva do piruvato parece não ocorrer significativamente por motivos cinéticos e em geral considera-se essa reação a responsável pela remoção de intermediários do CK.

SIGNIFICADO DAS REAÇÕES ANAPLERÓTICAS DURANTE O EXERCÍCIO

Grande parte dos trabalhos em que se demonstrou aumento em um ou mais intermediários do CK no músculo esquelético em atividade considera que o aumento nesses intermediários é necessário para elevar a funcionalidade do metabolismo aeróbio e, como consequência, o desempenho da contração muscular. Em tese, o aumento nos intermediários do CK pode possibilitar sua maior atividade se a concentração desses intermediários estiver próxima do K_m das enzimas individuais do CK. De fato, dois grupos independentes sugeriram a diminuição da concentração total dos intermediários do CK como fator primário responsável pela fadiga durante o exercício prolongado.

A proposição baseia-se na queda da disponibilidade de CHO, que propicia menor

oferta de piruvato para o CK ou para a reação da alanina aminotransferase. Outros pesquisadores generalizaram a suposição, defendendo que a queda nos CHOs disponíveis durante o exercício prolongado causa redução no fluxo por meio de várias reações anapleróticas com promoção de queda simultânea nos intermediários do CK. Sugeriu-se que, quando os valores de CHO declinam durante o exercício prolongado, ocorre aumento no consumo de aminoácidos de cadeia ramificada para o abastecimento energético muscular.

Aventaram que o aumento no consumo de BCAA pelo músculo esquelético drena os intermediários do CK, porque o α -cetoglutarato é utilizado no primeiro passo do metabolismo desses aminoácidos. O glutamato resultante, formado durante a reação de transaminação inicial, pode indicar perda de intermediários do CK se é convertido em glutamina e liberado do músculo, ou seja, esse efeito cataplerótico é normalmente compensado pela anaplerose possibilitada pela reação da alanina aminotransferase, mas, pela queda na disponibilidade de CHO e piruvato, ocorre perda de intermediários do CK.

Essa tese tem fundamento porque sabe-se que durante o exercício físico prolongado em humanos, músculos ativos liberam grande quantidade de glutamina e observou-se que a concentração de α -cetoglutarato declina gradualmente. Entretanto, quando indivíduos consomem BCAA e apresentam baixos valores de glicogênio muscular, não se observa redução no desempenho físico durante o exercício. Apesar de esses dados serem interessantes, o que mais importa é que a diminuição na quantidade total dos intermediários do CK promove queda na sua atividade metabólica.

Uma explicação alternativa para a anaplerose é que o aumento nos intermediários do CK durante o exercício moderado para intenso é principalmente reflexo de desequilíbrio entre a velocidade de formação de piruvato pela glicólise e sua velocidade de oxidação pelo CK. Parece que o aumento na concentração de piruvato é necessário para expandir a quantidade desses intermediários, porque muitas enzimas que catalisam reações anapleróticas dependem de piruvato. Além disso, demonstrou-se que a soma do citrato, do malato, do fumarato e do piruvato durante o exercício varia em razão da intensidade do exercício. Ou seja, quando se exercita em baixa intensidade (25% do VO_2 máx), em que a concentração de piruvato não é muito alta, não se observa aumento nos três intermediários do CK citados. Entretanto, quando indivíduos são exercitados na intensidade igual a 50%-80% do VO_2 máx, observa-se aumento exponencial tanto no piruvato como na soma do citrato, do malato e do fumarato.

Como constado por vários pesquisadores, a concentração dos intermediários do CK em *steady state* depende de vários fatores, incluindo a concentração dos reagentes em reações de equilíbrio, atividades das enzimas em reações fora do equilíbrio, pontos de entrada e saída de intermediários e compartimentalização. Portanto, mesmo que a distribuição dos intermediários seja conhecida, é muito difícil interpretar as mudanças das concentrações dos metabólitos com clareza. Independentemente disso, com a intenção de se avaliar o significado potencial das mudanças nos intermediários do CK durante o

exercício, calculou-se a velocidade de transformação de substratos em produtos de oito reações no CK, excluindo a succinil-CoA. O dado mais interessante referente a esse estudo diz respeito às enzimas que catalisam reações próximas do equilíbrio como a aconitase (citrato/isocitrato), succinato desidrogenase (succinato/fumarato) e fumarase (fumarato/ malato). Nestas, a velocidade de suas reações não se altera significativamente em relação ao repouso, mesmo com mudanças dramáticas ocorridas em seus substratos e produtos durante o exercício físico.

Estresse oxidativo e exercício físico

Como descrito nos capítulos anteriores, o catabolismo oxidativo de substratos possibilita maior liberação de energia livre destes, principalmente de lipídios e CHO, relativamente ao catabolismo não oxidante destes. O processo é oxidativo porque são retirados elétrons desses substratos e transferidos para o O_2 na cadeia respiratória mitocondrial. Contudo, apesar desses aspectos positivos envolvendo o metabolismo aeróbio, a utilização de O_2 por esses organismos pode gerar intermediários reativos (superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxil, entre outros) que são tóxicos para as células, visto que podem lesar oxidativamente biomoléculas e causar perda de funcionalidade delas (Quadro 10.1) (Halliwell e Gutteridge, 1999).

Esses intermediários recebem a denominação espécies reativas de O_2 (EROs) e sabe-se, hoje, que participam, além de processos deletérios às células, de processos fisiológicos vitais como a fagocitose de micro-organismos patogênicos (Jackson, 1999). Neste capítulo, abordaremos lesões oxidativas ocorridas em lipídios (peroxidação lipídica) possivelmente ocorridas durante o exercício físico. Deve-se entender lesão oxidativa de biomoléculas como um processo oxidativo não controlado de retirada de elétrons de substratos, que é diferente da oxidação visando a ressíntese de ATP discutida nos capítulos anteriores.

Como o exercício físico prolongado eleva o consumo de O_2 do organismo (20%) e da fibra muscular isolada (200%), muitos pesquisadores constataram em pesquisas realizadas com animais e humanos que, de fato, ocorre aumento na formação de EROs durante o exercício físico intenso (Bejma e Ji, 1998; Benzi, 1993; Davies et al., 1982; Itoh et al., 1998; Jackson e Edward, 1985; Jenkins, 1988; Ji, 1999; Powers, Ji e

Leewwenburgh, 1999; Sen e Packer, 1995; Sen, 1995). Com a identificação do óxido nítrico e derivados oxidantes (espécies reativas de nitrogênio, ERNs) em processos normais e deletérios, surge também a necessidade de estudá-los no contexto do exercício físico. Nesse sentido, é importante frisar o papel desempenhado pelo óxido nítrico na vasodilatação do músculo esquelético, provocada pelo exercício físico.

Radicais livres são átomos ou moléculas que contêm elétrons solitários na camada de valência. Essas espécies químicas são geralmente mais reativas que as demais (Halliwell e Gutteridge, 1999) (Figura 10.1).

No Quadro 10.1, as EROs e ERNs que apresentam um ponto na sua fórmula são classificadas como radicais livres.

Quadro 10.1 – Espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs)

Superóxido ($O_2^{\cdot -}$)	Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)
Radical hidroxil (HO^{\cdot})	Ácido hidroclórico (HOCl)
Radical peroxil (RO_2^{\cdot})	Ozônio (O_3)
Radical alcóxil (RO^{\cdot})	Oxigênio singlete ($^1\Delta g$)
Radical hidroperóxil (HO_2^{\cdot})	Peroxinitrito (ONOO \cdot)
Óxido nítrico (NO^{\cdot})	

Estresse oxidativo ocorre quando a produção de EROs e ERNs é superior às defesas antioxidantes químicas e enzimáticas disponíveis no organismo (Pereira e Souza Junior, 2002; Halliwell e Gutteridge, 1999). Atualmente, há poucas dúvidas sobre sua ocorrência no organismo durante e após o exercício físico (Ashton et al. 1998; Bejma e Ji 1999; Ji, 1993; Polidori et al., 2000). Esses estudos tiveram impulso com os experimentos realizados pelo grupo de Dillard no fim da década de 1970 (Dillard, Dumelin e Tappel, 1977). Os dados obtidos motivaram vários pesquisadores, como Davies et al. (1982) e Jackson, Edwards e Symons (1985), a realizarem pesquisas com ressonância paramagnética eletrônica, na tentativa de detectar sinal de radical livre nos tecidos e órgãos de animais exercitados. Os resultados demonstraram claramente que o exercício físico realizado até a exaustão eleva o sinal de radical livre em diversos tecidos e células de ratos. Posteriormente, Ashton et al. (1998), utilizando essa técnica registraram aumento no sinal de oxirradicais no soro de humanos após o exercício físico intenso.

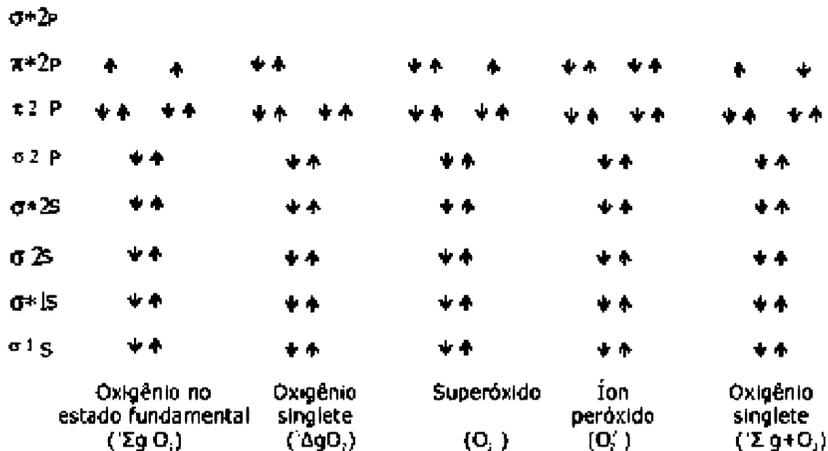


FIGURA 10.1 – Versão simplificada da estrutura do O_2 e seus derivados reativos. Peróxido hidrogênio é o íon peróxido protonado.

Fonte: modificado de Halliwell e Gutteridge (1999).

Itoh et al. (1998) demonstraram que o treinamento físico moderado reduz os valores plasmáticos basais de HO^\bullet mais significativamente do que o treinamento intenso. Além disso, animais velhos submetidos ao exercício físico apresentam maior quantidade de EROs em seus tecidos que animais jovens submetidos ao mesmo tipo de esforço físico.

Comprovou-se que no exercício físico ou na contração muscular *in vitro* ocorrem: a) aumento na formação intracelular de HO^\bullet ; b) produção intracelular de $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 e liberação destes para o meio extracelular; e c) lesões oxidativas em lipídios, proteínas e DNA por EROs (Jenkins, 200; Sen & Packer, 2000).

PRODUÇÃO MITOCONDRIAL DE EROS

Em condições normais, 85% a 90% do O_2 inspirado é consumido no interior das mitocôndrias (Fridovich, 1998). A redução do O_2 por 4 elétrons ($O_2 + 4H^+ + 4e^- \rightarrow 2H_2O$) é catalisada pela citocromo oxidase, que protege a célula da produção exacerbada de EROs. Entretanto, a formação mitocondrial de $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 foi constatada no começo da década de 1970 (Boveris e Cadenas, 1975; Loschen et al., 1974). Como é quimicamente impossível adicionar quatro elétrons a essa molécula em uma única etapa, a citocromo oxidase catalisa sua redução em etapas unieletrônicas. A alta afinidade da citocromo oxidase pelo O_2 impede a liberação de EROs do seu sítio ativo. Entretanto, há

algumas evidências de que o fluxo de elétrons sofre desvio quando passa pela coenzima Q (CoQ), pelo ferro, pelo enxofre, pelas proteínas e por alguns citocromos na cadeia respiratória, e isso pode ser o fator responsável pela formação intramitocondrial de EROs (Figura 10.2).

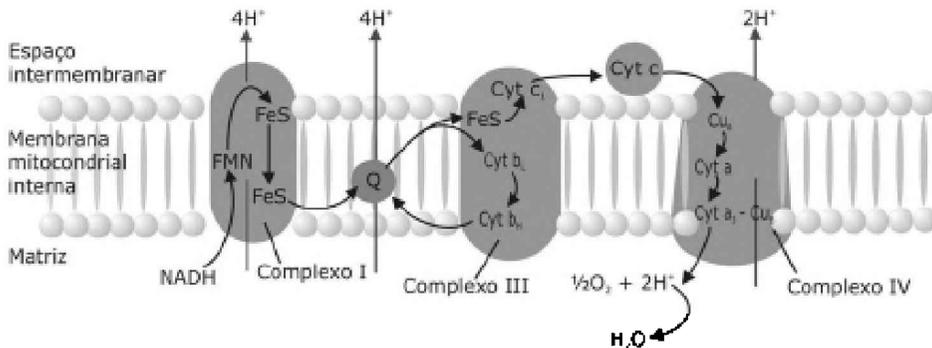


FIGURA 10.2 – Fluxo de elétrons e hidrogênios pela cadeia respiratória.

FIGURA 10.2 – Fluxo de elétrons e hidrogênios pela cadeia respiratória.

A CoQ pode sofrer redução univalente, gerando semiquinonas (coenzima Q parcialmente reduzida) (Figura 10.3). A semiquinona, ao entrar em contato com o O_2 o reduz univalentemente a $O_2^{\cdot-}$ que, por dismutação espontânea, gera H_2O_2 . Em seguida, o $O_2^{\cdot-}$ e o H_2O_2 podem se colidir e gerar radical HO^{\cdot} (Reação de Haber-Weiss). Essa reação se torna mais importante quando ferro reduzido (Fe^{2+}) participa como catalisador (Reação de Fenton). A CoQ é, assim como o O_2 , lipossolúvel. Tal fato favorece o contato entre ambos, principalmente no interior da membrana mitocondrial interna, que é o sítio de localização da cadeia respiratória.

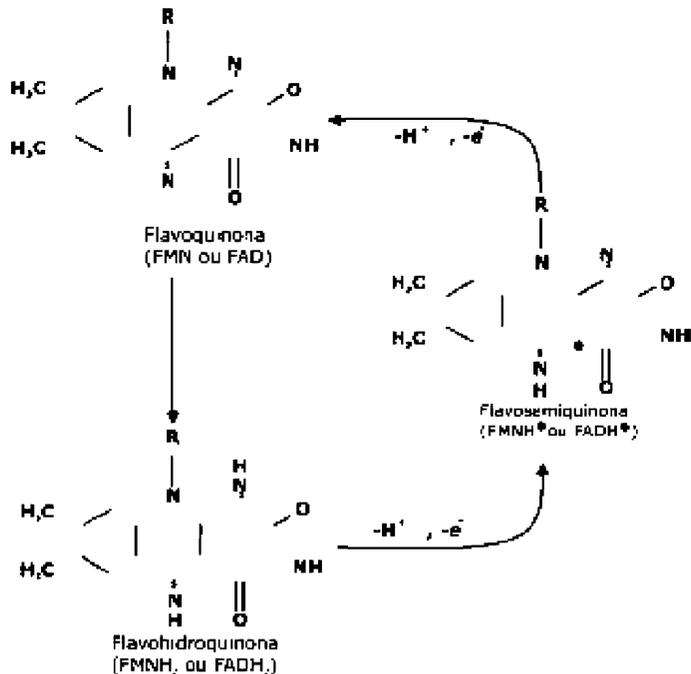


FIGURA 10.3 – Estados de oxidação da coenzima Q. Flavoquinonas são compostos que sofrem redução di ou monovalentes. Na cadeia respiratória, um radical livre aparece na forma de semiquinona.

Fonte: modificado de Horton et al. (1993).

As evidências que mostram elevação na produção mitocondrial de EROs no organismo durante o exercício físico são: a) as atividades da citrato sintase, isocitrato desidrogenase, α -cetoglutarato desidrogenase e succinato desidrogenase são aumentadas no músculo esquelético pelo exercício físico e treinamento da potência aeróbia (Benzi, 1993; Pereira, 1994); b) durante o exercício físico muito intenso de curta duração (80% a 100% do VO_2 máx), ocorre perda de atividade da citocromo oxidase, elevando a pressão de elétrons na cadeia respiratória (Pereira, 1994). O aceptor de elétrons alternativo para o O_2 , nesse caso, é a CoQ. Além disso, o treinamento físico da potência aeróbia eleva a concentração de CoQ do músculo esquelético (Gohil et al., 1987).

Essas alterações provocadas pelo treinamento da potência aeróbia funcionam como meio de transporte adicional de elétrons nas mitocôndrias, gerando EROs como consequência. De fato, Nohl, Jordan e Youngman (1986) relataram que a semiquinona na

presença de H_2O_2 forma HO^\bullet . Portanto, além da produção de $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 , as quinonas podem promover elevação na formação de HO^\bullet no interior das mitocôndrias dos tecidos e órgãos de animais e humanos durante o exercício físico intenso. Dessa forma, com a queda na atividade da citocromo oxidase durante o exercício físico intenso, a redução da CoQ a semiquinona com posterior formação de EROs intramitocondrial pode estar aumentada. A elevação da temperatura muscular durante o exercício pode provocar maior mobilidade das semiquinonas na bicamada lipídica da membrana mitocondrial e facilitar seu contato com o O_2 , nela dissolvido.

PRODUÇÃO CITOPLASMÁTICA DE EROS

O metabolismo citosólico do músculo esquelético produz precursores de EROs durante o exercício físico intenso de curta duração, favorecendo sua formação no repouso (Tullson e Terjung, 1991; Wilkerson, Batterton e Horvarth, 1977). Os precursores de EROs que se acumulam nos tecidos durante o exercício são derivados do ciclo de degradação de purinas, discutido em capítulos anteriores. De acordo com Ji (1999), o processo de isquemia-reperfusão como meio de formação de EROs durante o exercício físico é mais relevante em situações em que o metabolismo anaeróbico alático predomina na obtenção de energia: contração muscular isométrica, treinamento de força, corridas de velocidade e exercício em ambiente hipóxico.

METABOLISMO DE FERRO E COBRE

O ferro e o cobre desempenham papel importante na formação de EROs nos organismos (Gutteridge et al., 1985) (Figura 10.4). Esses metais reduzidos, na presença de H_2O_2 , formam HO^\bullet pela sua decomposição catalisada por eles (Reação de Fenton). Em condições normais, o ferro está ligado a proteínas específicas que impedem a ocorrência de altas concentrações de ferro livre no plasma. Entretanto, o exercício físico intenso causa destruição de eritrócitos e mioglobinas, liberando ferro contido nessas células (Goldfarb, 1999). Além disso, o exercício físico intenso prolongado aumenta a concentração intramuscular de ferro fracamente ligado a proteínas (Jenkins et al., 1993).



FIGURA 10.4. Envolvimento do ferro no processo de formação de HO^\bullet .

A acidose metabólica provocada pelo exercício físico intenso parece ser o principal fator envolvido na liberação de ferro de seus depósitos intracelulares (Polidori et al.,

2000). O ferro também pode ser mobilizado pela xantina oxidase, provavelmente pela ação do $O_2^{\cdot-}$ por ela produzido. Kanner, Harrel e Hazan (1986) verificaram que o ferro intramuscular livre pode-se difundir através da membrana celular e interagir com ácido ascórbico ou compostos tiólicos e iniciar peroxidação lipídica.

Gutteridge et al. (1985) mostraram que o suor de atletas, colhido imediatamente após o exercício, contém ferro e cobre. Verificaram ainda que o suor com esses metais estimula a peroxidação lipídica *in vitro*. Os pesquisadores especularam que a eliminação desses metais durante o exercício físico pode reduzir os riscos de peroxidação lipídica. Por causa da perda de ferro durante o exercício físico ou o treinamento e a consequente queda no desempenho físico, muitos atletas recebem suplementação dietética desse mineral.

Apesar de o consumo de ferro não elevar a concentração sérica de ferro livre, ocorre incremento nas concentrações de complexos de ferro-ADP, ferro-ATP e ferro-citrato. Nesse contexto, estudos revelaram que esses complexos catalisam a formação de EROs *in vitro* (Halliwell e Gutteridge, 1999). A queda na concentração plasmática de ferro é acompanhada de aumento e de cobre (Gutteridge et al., 1985). Portanto, altas concentrações plasmáticas de cobre e ferro podem ocorrer em consequência do treinamento físico da potência aeróbia e promover formação elevada de EROs no sangue de atletas. Esse fato pode explicar a maior lesão oxidativa e destruição de eritrócitos observadas em consequência do exercício físico intenso prolongado. Outra possibilidade de participação desses minerais na formação de HO^{\cdot} no organismo é a sua redução pelo ácido ascórbico.

Outros fatores que podem contribuir para a elevação na formação de EROs pelo exercício físico intenso são:

- auto-oxidação de catecolaminas;
- aumento na atividade de neutrófilos no sítio inflamatório de músculos lesados;
- ativação do sistema do citocromo p-450 microsomal;
- incremento no metabolismo peroxisomal. Há poucos estudos envolvendo formação de EROs microsomal e ainda não se estabeleceu uma relação direta entre catecolaminas e metabolismo peroxisomal como fontes importantes de EROs durante o exercício físico intenso (Ji, 1999).

EXERCÍCIO FÍSICO E PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

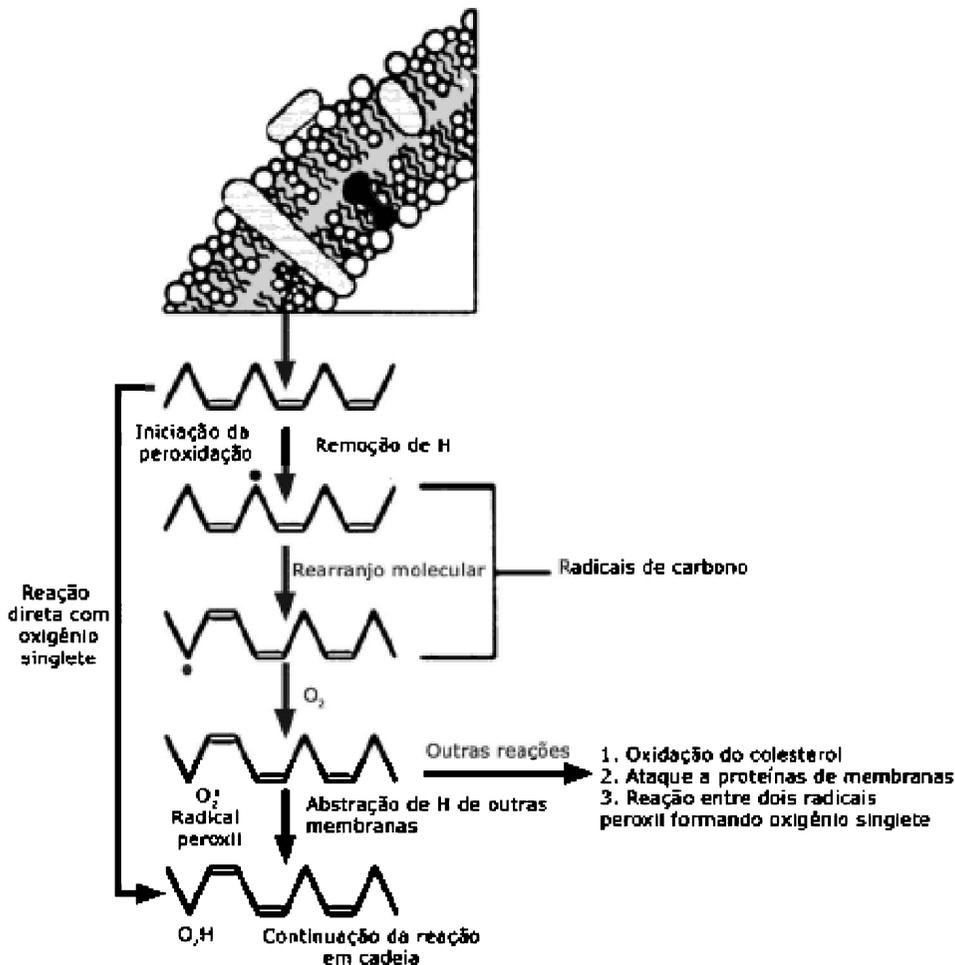


FIGURA 10.5 – Representação da iniciação e propagação da peroxidação lipídica.

Fonte: modificado de Halliwell e Gutteridge (1999).

A peroxidação lipídica (Figura 10.5) é iniciada pelo ataque de um oxidante forte a ácidos graxos poli-insaturados com capacidade de abstrair hidrogênios alílicos das fontes metilênicas dessas moléculas (Sevanian e Hochstein, 1985). Ácido graxo saturado ou insaturado com apenas uma dupla ligação são mais resistentes a esse ataque, relativamente aos poli-insaturados, os quais estão presentes em grandes quantidades em membranas celulares na forma de fosfolipídios. A abstração de elétrons do ácido graxo resulta em radical de carbono, estabilizado por ressonância que sofre inserção de O₂, formando radical peroxil.

As principais reações laterais do radical peroxil são:

- formação de lipoperóxido na fase de propagação;
- oxidação de colesterol;
- *crosslinking* entre radicais peroxil e de carbono formando dialquilperóxidos de lípidios;
- ataque a proteínas de membranas;
- reação com outro radical peroxil, formando oxigênio singlete (Reação de Russel). Além disso, lipoperóxidos podem reagir com ferro e formar radical alcoxil. O potencial redox do par ácido graxo insaturado/ácido graxo insaturado-oxidado foi estimado em 0,6 V, no pH 7,0. Como os radicais hidroxil, alcoxil e hidroperoxil apresentam potencial de redução, respectivamente, de 2,31, 1,60 e 1,06, todos podem desencadear o processo de peroxidação lipídica (Halliwell e Gutteridge, 1999).

Benedetti, Casini e Ferrali (1979) demonstraram que produtos de peroxidação lipídica se difundem através dos tecidos e causam lesões a distância. Suzuki, Katamine e Tatsumi (1983) não notaram nenhuma alteração nas concentrações plasmáticas de lipoperóxidos de animais exercitados, mas no cérebro seus valores estavam elevados. Além de os lipoperóxidos serem transferidos de um tecido para outro, são também metabolizados por aqueles com alta capacidade oxidativa e pelo fígado. Outras vias alternativas de eliminação de lipoperóxidos são o suor e a urina (Drapper e Hadley, 1990; Piché, Draper e Cole, 1988). Na urina, são detectados produtos de peroxidação lipídica que se decompõem emitindo fótons que podem ser quantificados em contador de cintilação líquida, os quais estão aumentados na urina após o treinamento com exercício físico intenso (Souza Junior, Bechara e Pereira, 2000).

Em animais não treinados, o exercício físico intenso aumenta a peroxidação lipídica dos seus tecidos. Brady, Ku e Ulrey (1978) encontraram aumento significativo nas concentrações plasmáticas de lipoperóxidos de cavalos imediatamente após 10 minutos de corrida. Maughan et al. (1989) relataram que as concentrações séricas de lipoperóxidos de humanos aumentam somente 6 horas após 45 minutos de corrida com contração muscular excêntrica. Brady, Brady e Ulrey (1979) e Davies et al. (1982) verificaram aumento na peroxidação lipídica em diversos tecidos de ratos não treinados exercitados até a exaustão. Lovlin et al. (1987) estudaram humanos exercitados a 40%, 70% e 100% do $VO_{2máx}$ e encontraram correlação significativa entre as concentrações plasmáticas de lactato e lipoperóxidos. O exercício até a exaustão resulta em aumento sobre seus valores de repouso. Observaram ainda que, no exercício a 40% do $VO_{2máx}$, os valores são menores que os de repouso. Os pesquisadores concluíram que o exercício submáximo reduz a peroxidação lipídica dos tecidos e o máximo eleva-a.

Alguns pesquisadores encontraram baixas concentrações sanguíneas de lipoperóxidos em animais e humanos treinados submetidos ao esforço físico intenso em comparação a sedentários (Salminen e Vihko, 1983). Foi comprovado que ratos treinados em exercício de potência aeróbia apresentam menos hemólise, uma indicação de redução

na peroxidação lipídica (Quintanilha, 1984). Viinikka, Vuori e Ylikorkala (1984) compararam as concentrações de lipoperóxidos no plasma de corredores de longa duração durante o repouso, após 7 minutos de exercício e após 30 minutos de recuperação. Esses pesquisadores não notaram nenhuma diferença entre os corredores e o grupo controle durante o repouso ou após o exercício.

Dernbach et al. (1993) demonstraram que remadores que praticam treinamento físico aeróbico intenso duas vezes ao dia não apresentam altos valores de lipoperóxidos no sangue, sugerindo que essa modalidade esportiva não promove estresse oxidativo. O estudo de um homem idoso que praticou treinamento moderado por nove meses revelou, antes de ele ser submetido ao treinamento, valores sanguíneos de lipoperóxidos de 3,9 mmol/mL (Yagi, 1992). Nos meses 3, 6 e 9 de treinamento, os valores foram respectivamente de 2,3; 2,1 e 1,9 mmol/mL. Os pesquisadores sugeriram que o treinamento físico moderado pode diminuir a peroxidação lipídica tecidual.

Kanter et al. (1986), estudando corredores de ultramaratona, encontraram no repouso correlação significativa entre as concentrações plasmáticas de lipoperóxidos e as enzimas creatina quinase e LDH-M. O mesmo grupo observou que as concentrações de lipoperóxidos e a atividade dessas enzimas aumentam no soro após 50 milhas de corrida. Em razão do aumento de suas concentrações plasmáticas após a corrida, os pesquisadores concluíram que houve lesão nas fibras musculares desses indivíduos durante o exercício. Os resultados contraditórios apresentados por esses grupos podem ser consequência das diferenças de intensidade do exercício utilizado. De fato, os 7 minutos empregados por Viinikka, Vuori e Ylikorkala (1984) e a baixa intensidade utilizada por Yagi (1992) podem não ter sido suficientes para induzir estresse oxidativo, em comparação aos corredores de ultramaratona estudados por Kanter et al. (1986). Com relação aos estudos de Dernbach et al. (1993), o tipo de exercício utilizado é muito diferente, relativamente aos de Kanter et al. (1986), dificultando a comparação entre ambos.

As fibras musculares do tipo I apresentam valores de peroxidação lipídica maiores que as do tipo II. Isso pode significar que o primeiro tipo não se ajusta adequadamente ao estresse oxidativo (Hammeren et al., 1992; Higuchi et al., 1985; Jenkins, Friedland e Howald, 1984; Jenkins, 1983; Kanter et al., 1985; Powers, Criswell e Lawler, 1994b). Pereira et al. (1994) relataram incremento nas concentrações de lipoperóxidos na porção branca do músculo gastrocnêmio e no músculo sóleo de ratos em treinamento físico envolvendo sessões diárias de natação com 1 hora de duração, 5 dias semanais por 2 meses, com sobrecarga de 5% do peso corporal de rato preso na cauda. Esses dados indicam que a peroxidação lipídica é elevada nos diversos tipos de fibras musculares pelo treinamento físico da potência aeróbia. Portanto, por causa da grande heterogeneidade nos procedimentos de treinamento, do grupo envolvido e da intensidade do exercício realizado no teste, ainda não se pode afirmar que o treinamento físico da potência aeróbia diminui significativamente o efeito pró-oxidante do exercício físico intenso, mas que existe apenas uma tendência de o treinamento moderado propiciar queda na peroxidação

lipídica tecidual (Laughlin et al., 1990; Lew et al., 1987; Noveelli et al., 1990; Ohno et al., 1988; Powers et al., 1994a).

Metabolismo e exercício físico intermitente

Treinamento físico pode ser definido como a execução sistemática e regular de exercício físico com o objetivo de elevar o desempenho. O desempenho físico, especialmente em esportes baseados em locomoção (ação para se mover de um ponto a outro), pode ser o tempo gasto para cobrir uma distância (14 minutos em 5.000 metros) ou a distância percorrida em determinado tempo (21 km em 1 hora de corrida). Em muitas atividades esportivas, como voleibol, basquetebol, rúgbi, hóquei, handebol e futebol, os atletas realizam vários tipos de exercícios que apresentam natureza intermitente. Entretanto, em atividades como a corrida de 100 metros ou a maratona, o exercício intermitente ocorre durante o treinamento físico diário. Por causa da natureza intermitente dos esportes de equipe, o desempenho físico não é afetado negativamente, somente no final do evento, mas, também, após períodos curtos de atividade intensa durante o próprio evento.

Dependendo da natureza contínua ou intermitente do exercício, observa-se que a fonte de energia utilizada é modificada nessas condições. Isso provoca efeitos diferenciados nas vias metabólicas envolvidas. Por exemplo, o estoque de O_2 presente no organismo é consumido em ritmo e intensidade diferentes nos dois casos. De fato, sempre no início do exercício, o O_2 ligado à mioglobina e à hemoglobina, assim como o dissolvido nos músculos, constitui as fontes diretas que podem ser utilizadas pelo tecido muscular. O total de O_2 estocado nessas fontes é de aproximadamente 2 mmol/kg de peso

seco, correspondendo a 900 mL no indivíduo em exercício com 20 kg de músculo esquelético. Essa quantidade de O_2 é pequena, fazendo que a produção energética por processos aeróbios seja insuficiente para atender à demanda energética imposta pelo exercício físico intenso.

Esse e outros fatores comentados anteriormente favorecem o aumento na contribuição dos processos anaeróbios na produção de ATP, o que justifica a produção de lactato muscular no início de qualquer atividade, mesmo na de longa duração realizada em baixa intensidade. Essa insuficiência de O_2 é descrita como déficit de O_2 , que pode manter-se elevado por mais de uma hora após o término do exercício.

Se o período de repouso não for longo o suficiente para repor o O_2 consumido, seu consumo permanece elevado no início do exercício seguinte. De fato, a extração de O_2 pelo tecido muscular no exercício seguinte é consideravelmente maior que no início do treinamento, e esse efeito é creditado ao aumento na atividade da enzima piruvato desidrogenase, mas não está claro como a descarboxilação do piruvato pode acelerar o consumo de O_2 que envolve principalmente a cadeia respiratória quando o exercício é repetido.

No exercício intermitente, ocorre grande velocidade de utilização de O_2 . Nesse caso, o consumo de O_2 durante o exercício é significativamente menor que sua demanda, promovendo déficit de O_2 que, dependendo do tempo de repouso entre as séries, não é totalmente pago. Todavia, quando a intensidade do exercício intermitente é abaixo do $VO_{2\text{máx}}$, o consumo de O_2 médio parece ser o mesmo que o do exercício executado de forma contínua. Isso significa que o déficit de O_2 estabelecido na fase inicial do exercício é pago nos períodos de repouso no exercício intermitente. Por exemplo, quando se compara o consumo de O_2 na mesma velocidade de esforço físico entre os exercícios contínuo e intermitente, na menor velocidade de esforço (8 km/h), o consumo de O_2 é maior no exercício intermitente, enquanto na maior velocidade (18 km/h), seu consumo é menor no exercício intermitente em comparação ao contínuo. Esse dado não possui explicação adequada.

METABOLISMO ENERGÉTICO E EXERCÍCIO INTERMITENTE

Na intensidade correspondente a 50% do $VO_{2\text{máx}}$, demonstrou-se que o lactato muscular é baixo durante o exercício contínuo em comparação ao intermitente constituído por 30 segundos de exercício e 30 segundos de repouso. No exercício em cicloergômetro, indivíduos realizaram exercício contínuo e intermitente por uma hora na mesma intensidade. O exercício intermitente alternou entre 15 segundos de repouso e 15 segundos na intensidade correspondendo ao $VO_{2\text{máx}}$. Nenhuma diferença no lactato muscular foi observada entre os exercícios contínuo e intermitente. Contudo, uma grande liberação de lactato foi observada no exercício intermitente. Somente uma pequena alteração foi

constada nas concentrações musculares de ATP e PCr durante o exercício contínuo, enquanto para o exercício intermitente, flutuações consideráveis foram obtidas para esses metabólitos.

O declínio pronunciado na concentração muscular de PCr foi descrito durante o exercício máximo, mas aproximou-se dos valores pré-exercício no final de cada dois minutos de exercício intermitente. Portanto, apesar de a utilização de PCr ser quantitativamente pequena durante a competição em esportes intermitentes, a PCr apresenta muita importância como tampão energético, porque promove a ressíntese de ATP rapidamente durante exercícios intensos com pouca duração e, nesse caso, a PCr pode determinar o desempenho durante o exercício intenso em alguns tipos de jogos.

A duração do esforço no exercício intermitente é importante na acumulação do lactato no sangue e no músculo. Em estudo que manteve a relação exercício e recuperação constante em 1:2, a concentração de lactato sanguíneo e muscular foi ligeiramente alta no repouso quando o exercício foi de 10 e 20 segundos, enquanto a concentração foi consideravelmente alta com o exercício de 30 a 60 segundos de duração. Além disso, a intensidade do exercício afeta acentuadamente a resposta metabólica durante o exercício intermitente. De fato, indivíduos submetidos a 20 segundos de corrida com intervalo de 10 segundos na velocidade de 22 km/h e 22,75 km/h realizaram, no primeiro caso, o exercício por aproximadamente uma hora e, no segundo, somente por 25 minutos e com grande produção de lactato.

A resposta metabólica ao exercício intermitente intenso também se relaciona com a duração do tempo de recuperação entre as séries. Demonstrou-se que a concentração sanguínea de lactato no exercício de 15 segundos seguido de repouso de 30 e 15 segundos é, respectivamente, de 2,6 e 8,9 mmol/L. Similarmente, outros estudos mostraram que em indivíduos exercitados repetidas vezes por 10 segundos na intensidade correspondente ao tempo de exaustão por 30 a 40 segundos, o lactato sanguíneo eleva-se principalmente quando o tempo de recuperação é de 10 segundos, sendo muito pouco elevado quando o tempo de repouso é de 30 segundos entre as séries.

Em indivíduos exercitados por 6 segundos em cicloergômetro demonstraram-se 33% de redução no pico de força e 27% de redução no desempenho físico. A energia produzida por processos anaeróbios na décima execução foi estimada em um terço da produção na primeira. A velocidade da glicogenólise e glicólise na primeira série foi de 4,4 e 2,3 mmol/kg de peso muscular seco/s, respectivamente. Na décima execução, a velocidade de ambas (0,4 e 0,3 mmol/kg de peso muscular seco/s) foi consideravelmente menor. Na primeira execução a hidrólise média do ATP, PCr e a liberação de energia a partir da glicólise foram próximas a 6%, 44% e 50%, respectivamente do total de energia liberado por processos anaeróbios, enquanto os valores correspondentes para a décima execução foram de 4%, 80% e 16%.

O que promove queda na glicólise quando o exercício é intermitente? A queda no

glicogênio muscular não é a resposta, uma vez que demonstrou-se em humanos que a glicogenólise e glicólise apresentam velocidade independentemente do conteúdo de glicogênio no exercício de curta duração intenso, principalmente com a concentração de glicogênio muscular inicial acima de 50 mmol/kg de peso muscular úmido. Esse valor é menor que o observado na maioria dos estudos relatados que demonstraram queda na glicólise.

O aumento sucessivo na concentração intramuscular de H^+ , antes do exercício subsequente, pode prejudicar a glicólise, porque a PFK-I e a GP, como descrito anteriormente, sofrem influência negativa da acidez metabólica com conseqüente redução nas atividades da glicólise e glicogenólise. Contudo, já se demonstrou queda na produção de lactato quando exercícios intensos foram realizados repetidas vezes, e quando o lactato e o pH musculares encontravam-se iguais aos do repouso antes da segunda execução. Além disso, é questionável se a redução do pH muscular durante o exercício intenso é grande o suficiente para inibir a atividade da PFK-I *in vivo*. De fato, alguns estudos demonstraram efeito insignificante na atividade dessa enzima no pH próximo a 6,6, que é menor que o obtido em experimentos com humanos em que se observou queda na atividade da glicólise. Portanto, parece que o pH ácido não é suficiente para responder à pergunta acima.

A queda na glicólise no exercício intermitente pode ser explicada pelo acúmulo de citrato citosólico, que é inibidor da PFK-I. Observou-se que o citrato aumenta após 5, 10 e 30 minutos de exercício intermitente constituído por 15 segundos de exercício na intensidade correspondente ao VO_2 máx, seguido de 15 segundos de repouso. Além disso, o citrato muscular foi maior próximo ao término do tempo de recuperação que imediatamente após o exercício. Esse efeito foi creditado ao possível aumento na oferta de acetil-CoA pela β -oxidação com queda subsequente na atividade do ciclo de Krebs durante o repouso. Verificou-se, nessa condição, queda na utilização do glicogênio muscular, assim como na produção de lactato. Sugeriu-se que o acúmulo de citrato muscular durante o exercício intermitente pode escapar da mitocôndria e retardar a glicólise pelo processo já citado.

SUBSTRATO UTILIZADO NO EXERCÍCIO INTERMITENTE

O uso de glicogênio muscular é alto em esportes coletivos. Por exemplo, em estudo com jogadores suíços de futebol, a média do glicogênio muscular de cinco jogadores foi de 96, 32 e 9 mmol/kg de peso muscular úmido, respectivamente antes, no fim do primeiro tempo e após o término do jogo. Para esse caso em particular, estimou-se que o trabalho físico executado pelo jogador de futebol situa-se ao redor de 70% do VO_2 máx, apesar de os jogadores variarem acentuadamente seu envolvimento com a atividade, indo

desde o caminhar até momentos de exercícios intensos mais de um terço do jogo.

Em experimento sobre esse tema, comparou-se o desempenho físico no exercício intermitente e no contínuo realizados na mesma intensidade correspondendo ao VO_2 máx. O exercício contínuo consistiu em 60 minutos em 157 W de exigência física, e o intermitente em séries de 15 segundos de exercício em 299 W com pausas de 15 segundos. O exercício contínuo promoveu exaustão em poucos minutos, enquanto o exercício intermitente pôde ser mantido por 1 hora sem atingir fadiga. A alta velocidade de utilização do glicogênio muscular e o grande acúmulo de lactato observados durante o exercício contínuo também ocorreram durante o exercício intermitente. Além disso, o exercício intermitente promoveu decréscimo progressivo no glicogênio muscular, que foi similar ao observado durante o exercício contínuo realizado na mesma intensidade. Entretanto, a velocidade na oxidação lipídica foi consideravelmente maior durante o exercício intermitente em comparação ao contínuo.

Diferenças marcantes também foram encontradas no padrão de recrutamento das fibras musculares. A fibra do tipo I foi utilizada predominantemente no exercício contínuo, e tanto a do tipo I como a do tipo II foram ativadas no exercício intermitente, ou seja, quando o treinamento físico utiliza principalmente exercícios intermitentes, é possível treinar fibras musculares que são recrutadas somente após muitas horas de exercício contínuo. Isso é relevante particularmente para esportes em que exercícios em alta intensidade são frequentes.

A importância da oxidação lipídica durante o exercício intermitente é também ilustrada pela recente descrição de que o treinamento por certo tempo com exercício tipicamente anaeróbio realizado de forma intermitente promove elevação na atividade da β -oxidação, sobretudo na atividade da enzima hidroxiacil-CoA desidrogenase. O exercício intermitente também impõe alto nível de estresse metabólico sem ocorrência de fadiga acentuada na fibra muscular recrutada.

DIETA EM ESPORTES COLETIVOS

Deve-se enfatizar que a manutenção de dieta adequada é importante para melhorar o desempenho físico máximo em esportes coletivos. Jogadores de futebol foram testados em experimentos em que se avaliou o desempenho físico considerando a atividade intermitente como critério, mas se quantificou a distância final percorrida. Verificou-se nesse estudo que a intensidade ficou entre 70% e 80% do VO_2 máx. O teste foi realizado em duas ocasiões separadas por 14 dias e dietas diferentes foram consumidas 2 dias antes de cada teste. Os jogadores submeteram-se ao primeiro teste após receberem previamente dieta controle contendo 39% de CHO (335 gramas) e no segundo foram suplementados com 65% de CHO (602 gramas). A distância total percorrida no segundo teste foi de 17,1 quilômetros enquanto no primeiro a distância percorrida foi de 900 metros a menos que no segundo.

Verificou-se, em outros estudos, que o atleta utiliza mais rapidamente o glicogênio muscular no primeiro tempo (45 minutos) da partida de futebol. Portanto, atletas que a iniciam com baixo conteúdo muscular de glicogênio demonstram desempenho físico pior no primeiro tempo e, dificilmente, conseguem terminar a partida, em comparação a atletas que a iniciam com altos valores de glicogênio muscular. Pode-se concluir, portanto, que jogadores de futebol estarão mais bem preparados para a segunda parte do jogo se possuírem previamente à partida um conteúdo elevado de glicogênio muscular, ou seja, se o conteúdo muscular de glicogênio não se encontra elevado previamente ao jogo, o desempenho em eventos repetitivos pode ser prejudicado.

Do exposto, pode-se concluir que os valores do glicogênio muscular são essenciais para otimizar o desempenho durante o exercício intermitente. Contudo, atletas de equipes de futebol podem não consumir atualmente a quantidade de CHO necessária. Por exemplo, depois de determinada partida de futebol realizada no domingo, os jogadores foram monitorados até a quarta-feira, quando deveriam participar de uma partida pela Eurocopa. Treinamento moderado foi realizado na terça. Imediatamente após a partida de domingo e, nos dois dias seguintes, foram retiradas biópsias do quadríceps para determinação do glicogênio muscular.

Nesse estudo, constatou-se que 24 horas e 40 horas depois, o glicogênio muscular aumentou 37% e 39% respectivamente em relação aos valores obtidos antes da partida. Na terça-feira, os valores do glicogênio muscular eram de somente 50% dos valores pré-partida realizada no domingo. Portanto, os jogadores iniciaram a partida com somente metade do glicogênio muscular, que reduziu significativamente seus desempenhos. A dieta dos jogadores entre o domingo e a terça-feira consistiu em 14% de proteína, 47% (60%) de CHO e 39% (25%) de gordura. Os valores entre parênteses são considerados adequados.

DENDIMENTO FÍSICO NO EXERCÍCIO INTERMITENTE

O desempenho no exercício intermitente pode ser caracterizado pela capacidade de executar maximamente e de maneira sustentada determinado exercício físico de forma repetida. Parece haver um efeito residual de longa duração do exercício físico intenso que não influencia o desenvolvimento da força máxima, mas que afeta a capacidade de manter a execução em alta intensidade por muito tempo.

A fadiga durante o exercício intermitente pode ser causada pela redução na ativação neural do músculo esquelético. Pode ser central (cortical), mas em indivíduos motivados, grande parte dos fatores envolvidos se localiza no próprio músculo. É muito difícil identificar um único fator responsável pela redução no desempenho no exercício intenso intermitente, mas há algumas sugestões que serão discutidas adiante. Essa discussão se restringe a algumas poucas variáveis como o ATP, o lactato, os prótons e o potássio,

porque foram sugeridas como fatores envolvidos no desenvolvimento da fadiga durante esse tipo de exercício físico.

Fadiga durante o exercício intermitente não parece estar relacionada com a falta de energia, uma vez que o músculo esquelético raramente apresenta queda na sua concentração de ATP abaixo de 60% dos valores pré-exercício exaustivo voluntário, e mesmo nas fibras de contração rápida mais susceptíveis à fadiga, a concentração de ATP é maior em 100 vezes que a quantidade necessária para desenvolver força máxima. Além disso, relatou-se que, quando o exercício dinâmico intenso é repetido, a concentração muscular de ATP é significativamente menor no fim da segunda série de exercício, indicando que não há falta de ATP para a realização do exercício na primeira série.

Em geral, relata-se que nenhuma fibra muscular é totalmente depletada em ATP quando se analisam fibras isoladas em biópsias retiradas imediatamente após o exercício intenso, mesmo após estímulos elétricos que promovem grande queda no desenvolvimento de força. Isso não descarta a possibilidade já discutida de que a concentração de ATP muscular pode ser compartimentalizada, e, nesse caso, uma pequena queda na sua concentração próxima a locais de uso mais acentuado de ATP pode causar danos para os processos dependentes dele, até mesmo a contração muscular.

Foi relatada associação entre a recuperação da PCr e a melhoria no desenvolvimento de força após 30 segundos de exercício máximo. Além disso, pesquisas recentes mostram que a suplementação com creatina eleva o desempenho no exercício intermitente intenso, e tais estudos sugerem que a baixa quantidade de PCr após o exercício intenso demonstra que esse é um fator importante no desenvolvimento da fadiga nesse tipo de exercício. Entretanto, observou-se também que a queda na PCr é rápida na fase inicial do exercício e que indivíduos são capazes de manter a intensidade do exercício por vários minutos mesmo com baixa concentração muscular de PCr. Portanto, não se aceita totalmente que a queda na PCr seja o fator mais importante no desenvolvimento de fadiga no exercício intermitente intenso.

Considera-se com frequência que o acúmulo de lactato e prótons pode causar fadiga durante o exercício intermitente intenso. O íon lactato por si só pode inibir o canal de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático de músculos de coelho. Além disso, o aumento na concentração de lactato muscular demonstra efeito prejudicial no desenvolvimento de tensão em músculos intactos de cães. Entretanto, o lactato não exerce efeito negativo na ação do Ca^{2+} em ativar a força em fibras musculares. Outros estudos demonstraram que no pico máximo de exaustão muscular a concentração de lactato muscular no segundo exercício é somente 65% da concentração obtida no fim do exercício realizado previamente.

Grande produção de lactato durante o exercício intenso está diretamente associada à elevada produção concomitante de prótons no músculo esquelético. Queda no pH muscular de 7,1 para 6,5-6,8 é frequentemente observada durante o exercício intenso, e com base em estudos com RMN, sugere-se a possível ocorrência de valores ainda menores na fibra muscular isolada, nessa condição. Isso pode prejudicar a funcionalidade metabólica dessas fibras, e estudos realizados *in vitro* mostraram queda acentuada na atividade das enzimas GP e PFK-I, no processo de acoplamento excitação-contração muscular, afinidade da troponina C pelo Ca^{2+} , acoplamento do mecanismo contrátil e transporte de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático.

Para examinar o efeito do pH muscular no desenvolvimento de fadiga durante o exercício intenso, indivíduos foram submetidos ao exercício até a exaustão. Antes do exercício, o pH intramuscular foi o mesmo nos membros inferiores e superiores, mas, após o exercício, o pH muscular foi menor no grupo exercitado simultaneamente nos membros inferiores e superiores, em comparação aos que exercitaram somente os membros inferiores. Esse resultado sugere que não há um pH muscular definitivo que promove fadiga e que o pH baixo não é o único fator responsável pela fadiga durante o exercício intenso.

Outro estudo verificou o efeito do exercício intenso repetido após 2,5 minutos de recuperação. O pH muscular foi menor no ponto de fadiga, apesar de o pH muscular no exercício realizado previamente ter sido bem menor que no segundo exercício. Além disso, o pH muscular se eleva quando o exercício estático é repetido, mesmo que a produção de força se reduza progressivamente. Portanto, é pouco provável que o pH muscular reduzido seja o único fator causador da fadiga muscular. Verificou-se também que a recuperação da força máxima após o exercício intenso não pode ser explicada pela queda na concentração de prótons, porque o pH muscular tende a diminuir após o exercício intenso.

Sugeriu-se que o acúmulo progressivo de K^+ no interstício durante o exercício intenso pode explicar o desenvolvimento da fadiga muscular. Porém, o mecanismo da fadiga estimulado pelo K^+ não é conhecido. Uma possibilidade é a inibição da propagação do potencial de ação em razão de distúrbios provocados nos íons próximos ao sarcolema e do possível bloqueio na propagação do potencial de ação para os túbulos T. Isso se apoia em dados que mostram que mesmo o pequeno incremento no K^+ extracelular promove redução na tensão muscular em contrações sucessivas em músculos isolados. Portanto, é possível que o efluxo contínuo de K^+ do músculo em exercício, junto com seu consumo muscular limitado e baixo fluxo para o sangue venoso, possa promover acúmulo progressivo de K^+ no interstício, resultando no processo de fadiga muscular.

A mudança na força muscular e no K^+ durante a recuperação do exercício exaustivo é similar e muito rápida relativamente às mudanças no pH muscular. Portanto, o pH muscular baixo não causa fadiga, mas pode promovê-la por estimular o aumento no efluxo de K^+ da fibra muscular através do canal de K^+ . No exercício intermitente é provável que o músculo libere K^+ durante a fase de contração intensa e promova seu consumo durante o repouso. De fato, demonstrou-se liberação de K^+ pelos membros inferiores e, de forma ainda mais pronunciada, com o aumento na intensidade do exercício. Todavia, a captação do K^+ ocorre imediatamente após o exercício, mesmo que os atletas permaneçam em exercício moderado na recuperação. Portanto, o exercício intenso estimula suficientemente a Na^+/K^+ -ATPase que se sobrepõe aos processos liberadores de K^+ , ou seja, parece que o músculo esquelético apresenta grande potencial para restabelecer a homeostasia que se manifesta rapidamente durante o período de repouso após o exercício intenso. Isso significa que a fadiga resultante do acúmulo de K^+

no interstício é transiente e pode explicar por que o desempenho físico é reduzido temporariamente em atividades que envolvem exercício intermitente.

O glicogênio muscular não parece estar ligado ao efeito agudo da fadiga desenvolvida durante a realização do exercício intenso quando sua concentração muscular é acima de 40 mmol/kg de peso muscular úmido. Entretanto, a fadiga desenvolvida no exercício prolongado intermitente está diretamente relacionada ao conteúdo de glicogênio muscular. O efeito do conteúdo de glicogênio muscular no desempenho físico em exercício intermitente foi investigado em indivíduos submetidos a dietas ricas e pobres em CHO. Esse tratamento resultou, antes do exercício, em conteúdo de glicogênio muscular respectivamente de 45 e 100 mmol/kg de peso muscular úmido. O teste consistiu na realização de 15 vezes e 6 segundos na intensidade de 958 watts separados por 30 segundos de descanso. O desempenho físico dos indivíduos suplementados com CHO foi bem melhor que o dos que não foram suplementados adequadamente, sugerindo que baixos valores de glicogênio muscular afetam negativamente o desempenho físico. Além disso, demonstrou-se que o desempenho físico no exercício intermitente é melhorado quando indivíduos consomem grande quantidade de CHO previamente à realização de treinamento físico com exercício intermitente.

TREINAMENTO INTERVALADO

O treinamento intervalado envolve corridas (por exemplo) curtas ou longas repetidas em alta intensidade intercaladas com períodos de descanso (exercício leve ou repouso total). O treinamento intervalado aeróbio intenso de curta duração promove prevenção na depleção do glicogênio muscular por favorecer a utilização de lipídios, relativamente ao exercício contínuo realizado na mesma intensidade. O exercício intenso (100% a 102% do VO_2 máx) realizado continuamente (tempo de duração limite = 4 a 6 minutos) ou intermitentemente (112% do VO_2 máx) por 60 minutos (15 segundos de trabalho e 15 segundos de descanso) não depleta as fibras musculares dos seus glicogênios da mesma forma que o exercício contínuo.

Demonstraram-se concentrações de lactato iguais a 2 mmol/L no exercício intermitente e 10 mmol/L no exercício contínuo. Além disso, após 60 minutos de treinamento intervalado intenso, ocorre depleção significativa e semelhante no glicogênio nos tipos de fibras I e II (a e b). Com o exercício contínuo intenso até a exaustão, a depleção do glicogênio muscular foi mais acentuada nos tipos IIa e IIb, em comparação ao tipo I. O exercício intermitente depleta o glicogênio das fibras musculares de forma intermediária entre o exercício contínuo submáximo (50% do VO_2 máx) e o exercício intenso (100% do VO_2 máx).

Esses dados mostram que baixos valores musculares de glicogênio estão possivelmente envolvidos com fadiga no exercício intermitente prolongado. É possível que o tempo de repouso, normalmente utilizado no exercício intermitente, não favoreça a recuperação do glicogênio utilizado no exercício anterior e torne-se depletado ao fim do treinamento físico imposto. Entretanto, não está claro como baixos valores de glicogênio podem causar fadiga no exercício intermitente prolongado. Sugeriu-se que isso reduz a

energia disponível para a fibra muscular e induz menor atividade no ciclo de Krebs, que favorece a menor disponibilidade de energia por processos oxidativos para a contração muscular em exercícios intermitentes. Isso favorece a utilização do glicogênio muscular assim como os estoques de PCr, com concomitante formação de NH_3 e IMP. Apesar disso, muitos demonstraram que a fadiga no exercício intermitente não é sempre relacionada com baixos valores de glicogênio muscular.

A menor utilização do glicogênio muscular durante o exercício intermitente, como já comentado, pode ser explicada pelo aumento relativo na contribuição dos lipídios no metabolismo oxidativo. Nesse caso, os principais fatores são a maior quantidade de ATP disponível, PCr e citrato no fim do período de repouso, que pode suprimir a glicólise no começo do trabalho físico subsequente. Além disso, o treinamento intervalado com repetições de 30 segundos de exercício a 100% do $\text{VO}_2\text{máx}$ separadas por 30 segundos de repouso produz aumento significativamente maior no $\text{VO}_2\text{máx}$ que o treinamento com exercício contínuo a 70% do $\text{VO}_2\text{máx}$. Observou-se também que o treinamento intervalado praticado próximo à velocidade correspondente ao $\text{VO}_2\text{máx}$ resulta em aumento significativo no conteúdo mitocondrial muscular.

O treinamento intervalado promove aumento significativo na velocidade de oxidação lipídica em comparação ao treinamento com exercício contínuo, mesmo que no primeiro caso o total de energia liberada seja menor. Por exemplo, no exercício contínuo, o aumento relativo na velocidade da respiração mitocondrial com piruvato e palmitoil-carnitina foi igual, significando que a atividade das enzimas envolvidas na oxidação do piruvato (piruvato desidrogenase) aumenta na mesma proporção que as enzimas envolvidas na oxidação lipídica (β -oxidação).

No treinamento intervalado, o aumento relativo na velocidade da respiração mitocondrial é consideravelmente maior com a palmitoil-carnitina, em comparação ao piruvato, mostrando que as enzimas envolvidas na oxidação lipídica aumentam nesse caso em maior quantidade que as envolvidas na oxidação do piruvato. De fato, modificações na β -oxidação são mais significativas com treinamento físico que promove uso acentuado de lipídios, assim como elevação no fluxo celular de ácidos graxos. O treinamento intervalado pode promover esses efeitos, o que há mais de 20 anos foi aventado por pesquisadores escandinavos.

Com o exercício intenso repetitivo (perto do $\text{VO}_2\text{máx}$), o lactato e o citrato podem inibir a glicogenólise durante as corridas finais, resultando em maior utilização de ácidos graxos pelo tecido muscular. De fato, na mesma intensidade relativa de esforço físico, menos glicogênio muscular é utilizado e mais lipídios contribuem para o metabolismo oxidativo quando o exercício é realizado de forma intermitente (15 segundos de exercício e 15 segundos de repouso), em comparação a sua execução contínua.

Constatou-se que o exercício físico intenso realizado de forma intermitente promove menor utilização do glicogênio muscular e maior mobilização de lipídios intramusculares, em comparação ao exercício contínuo realizado em baixa intensidade. O treinamento intermitente também promove aumento no potencial oxidativo das fibras musculares do tipo II, em comparação ao exercício contínuo na intensidade de 70% do $\text{VO}_2\text{máx}$.

Efeitos do treinamento da potência anaeróbia

ASPECTOS MORFOLÓGICOS

Em razão das informações anteriores referentes à composição do músculo esquelético, pode-se dizer que esta pode influenciar o desempenho físico de maneira específica. De fato, a velocidade e a força da contração muscular são determinadas principalmente pelo tipo de fibra muscular (tipo IIB), pela densidade do retículo sarcoplasmático e pelo volume muscular. Sugeriu-se que a modificação das fibras pelo treinamento da potência anaeróbia segue o seguinte esquema observado por Staron et al. (1990): I ← IC ← IIC ← IIAC ← IIA ← IIab ← IIAB ← IIaB ← IIB (ou IIX), e o treinamento apenas resultará em ajustes de fibras do tipo IIB para IIA. Entretanto, em muitos estudos envolvendo treinamento dessa potência que promoveram tal efeito, o exercício utilizado foi praticado com tempo excessivamente longo e com muitas repetições.

É amplamente conhecido que corredores especialistas em velocidade apresentam grande porcentagem de fibras do tipo II em comparação a outros atletas, e há grande correlação do desempenho físico nessa modalidade com o percentual de fibras do tipo II presentes em músculos esqueléticos. Demonstrou-se, nesse caso, grande envolvimento de força e relaxamento em especialistas em provas de velocidade/força em comparação a

indivíduos sedentários ou treinados na potência aeróbia. Por isso, considera-se que o incremento na proporção de fibras do tipo II na musculatura esquelética retrata fenômenos de ajustes específicos ao treinamento da potência anaeróbia por longo tempo.

Diferenças genéticas quanto à predisposição para diversos tipos de treinamento também estão envolvidas nas respostas das fibras musculares aos tipos de treinamento da velocidade e da hipertrofia (*bodybuilding*). Mesmo assim, apesar de se verificar efeito benéfico do treinamento de velocidade ao estimular as fibras IIB, muitos velocistas apresentam redução nesse tipo de miosina de cadeia pesada (MHC) e aumento no tipo de MHC IIa (I→IIa←IIB). Jürimäe et al. (1996) observaram uma diminuição significativa nas MHC do tipo IIB e um acréscimo das MHC do tipo IIa no tríceps braquial, em indivíduos submetidos a um protocolo de treinamento com exercícios resistidos de alta intensidade (hipertrofia). Similar decréscimo nas proteínas MHC do tipo IIB tem sido relatado em ho-mens e mulheres envolvidos com treinamento resistido, com duração de quatro semanas, no músculo vasto lateral (homens: 18,0% – 8,8%; mulheres: 20,2% – 11,5%). Além disso, há algumas evidências de que o desempenho físico é maior após um período de repouso ou de redução no treinamento. Para explicar esses fatos, verificou-se que o tipo de MHC IIB aumenta acima dos valores pré-treino quando ao treinamento de força seguem-se três meses de inatividade.

Em razão disso, alguns cientistas e treinadores recomendam altos valores de intensidade no treinamento físico seguidos de momentos de recuperação prolongada. Entretanto, o tamanho muscular não parece ser importante na determinação da velocidade de movimentos, principalmente em espaço de tempo curto. De fato, a maioria das pesquisas mostra que a hipertrofia muscular promove queda na velocidade de contração/relaxamento. Além disso, verificou-se pela hipertrofia mudanças nas fibras musculares do tipo IIB para o tipo IIa e, até mesmo, para o tipo I em alguns casos. Além disso, muitos programas de treinamento de força promovem numerosas modificações na arquitetura muscular, dentro e fora do músculo, incluindo aumento da capacidade de gerar força, modificações nas isoformas da miosina, aumento da área de secção transversal da fibra muscular (CSA), mudanças na atividade iônica da bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase e Ca^+ ATPase do retículo sarcoplasmático e alterações do sistema neuromuscular. Contudo, no treinamento intenso de curta duração e realizado por poucos dias, o aumento na força ocorre sem haver hipertrofia muscular significativa. Não há trabalhos demonstrando que o treinamento de força aumenta a porcentagem de fibras do tipo IIB no músculo esquelético.

Atletas do levantamento de peso apresentam densidade capilar muscular inferior à de indivíduos sedentários. Além disso, apesar de a quantidade capilar muscular poder ser igual em levantadores de peso e sedentários, pela grande massa muscular apresentada pelos primeiros, estes demonstram menor quantidade de capilar por área muscular. O contrário é observado em fisiculturista que, por treinarem de maneira diferente, apresentam quantidade capilar muscular elevada por área de tecido. O programa de treinamento dessas diferentes formas de manifestação esportiva da força não foi efetivo em aumentar a quantidade capilar muscular com 6 a 12 semanas de treinamento.

Pode-se dizer, portanto, que o treinamento com sobrecarga elevada e com poucas repetições não resulta necessariamente em formação de capilares e, por causa da hipertrofia muscular resultante, sua quantidade na verdade pode ser menor por área muscular. Contudo, treinamento com carga moderada e realizado com grandes repetições

induz formação capilar. Além disso, demonstrou-se em estudos com animais de laboratórios que o treinamento indutor de hipertrofia muscular promove aumento paralelo no volume mitocondrial. Por outro lado, estudos com atletas treinados em força demonstraram densidade mitocondrial reduzida nos seus músculos. Detectou-se também queda no potencial oxidante do tecido muscular desses atletas. De fato, trabalho muscular com sobrecarga realizado em curto espaço de tempo não eleva a atividade de enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo.

Nesses estudos constatou-se que as enzimas succinato desidrogenase, malato desidrogenase, citrato sintase e 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase ou permaneceram inalteradas nas suas atividades musculares ou se apresentaram com atividades diminuídas pelo treinamento de força. Isso é observado até mesmo em atletas de levantamento de peso, que demonstram atividades normais ou subnormais dessas enzimas em suas musculaturas especificamente exercitadas. Esses atletas também apresentam queda na atividade muscular das enzimas citrato sintase e 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase relativamente a sedentários. Assim como os capilares musculares de fisiculturistas, estes também apresentam atividade metabólica oxidativa elevada em seus músculos exercitados.

ASPECTOS FUNCIONAIS

As enzimas que favorecem a contratilidade e a ressíntese de ATP, miosina ATPase, creatina quinase e adenilato quinase, por exemplo, respondem muito pouco ao treinamento de força, apesar de serem fundamentais para exercícios de velocidade, força e potência. Contudo, como será exposto adiante, há trabalhos que demonstraram respostas dessas enzimas ao treinamento dessas capacidades físicas.

As atividades da PFK-I e LDH-M não são afetadas pelo treinamento de força máxima. Em relação a sedentários, o treinamento de força parece favorecer a elevação na atividade da LDH-M. Entretanto, sedentários utilizam as fibras do tipo II muito esporadicamente. O conteúdo de glicogênio muscular no repouso é maior após o treinamento da potência aeróbia, e isso também parece ocorrer com o treinamento de força. Alguns trabalhos demonstraram aumento ao redor de 35% no tríceps braquial após cinco meses de treinamento. Outro estudo não encontrou aumento no quadríceps após três meses de treinamento de força. O treinamento de força em séries proporciona queda no ATP e PCr que são recuperados entre elas. Esse efeito pode propiciar elevação nos seus conteúdos musculares. Contudo, isso ocorre se o conteúdo miofibrilar também se elevar. Essa é uma área de pesquisa ainda constituída por inúmeros resultados conflitantes.

Em termos funcionais, o treinamento físico propicia aumento da capacidade do músculo em produzir energia e com mais rapidez durante o exercício mediante três processos diferentes:

- enzimas-chave que regulam as vias metabólicas e aumentam suas atividades;

- aumento nos estoques teciduais de substratos;
- o músculo eleva sua condição de eliminar mais rapidamente certos metabólitos associados à fadiga.

O retículo sarcoplasmático exerce papel crítico na contração muscular e sua ação pode regular tanto a velocidade de contração como a de relaxamento musculares. Além disso, o grande desenvolvimento do retículo sarcoplasmático permite a liberação e captação do Ca^{2+} de forma mais eficiente. Fato importante é que os músculos de contração rápida apresentam aproximadamente duas vezes o volume e a área de cisternas terminais do retículo sarcoplasmático em comparação a fibras de contração lenta, e apresentam, como consequência, maior velocidade de captação de Ca^{2+} . Além disso, fibras de contração rápida apresentam 5 a 7 vezes mais Ca^{2+} -ATPase comparadas com fibras lentas. Apesar dessa importância do retículo sarcoplasmático para a velocidade de contração e relaxamento musculares, há poucos estudos sobre modificações nesse retículo provocadas pelo treinamento físico.

Constatou-se que o tipo de MHC IIB aumenta acima dos valores pré-treino quando ao treinamento de força seguem-se três meses de inatividade. Em razão disso, alguns cientistas/treinadores recomendam altos valores de intensidade no treinamento físico seguidos de momentos de recuperação prolongada.

O treinamento de força normalmente executado de forma intermitente pode provocar algumas mudanças nas respostas metabólicas relatadas. Principalmente porque uma sequência acoplada de contrações musculares excêntricas e concêntricas é normalmente seguida de um pequeno espaço de tempo de recuperação e repetido duas ou quatro vezes. Uma característica dessa forma de exercício é o baixo consumo de O_2 pela fibra muscular envolvida. Contudo, quando as séries são aumentadas, todas as formas de obtenção de energia são mobilizadas durante o exercício de força que objetiva, ainda, elevar a massa muscular como no caso dos fisiculturistas. Portanto, é possível que no exercício realizado com carga muito elevada o ATP e a PCr sejam os principais substratos energéticos utilizados, principalmente se a sequência de movimentos for baixa e o tempo de recuperação adequado para a ressíntese desses substratos.

Alguns estudos utilizando depleção seletiva de glicogênio de fibras musculares demonstraram que exercícios realizados com 20% da força isométrica máxima podem ser sustentados pela contração muscular de fibras do tipo I. Com o aumento na carga de trabalho mais glicogênio é degradado. Isso favorece o recrutamento progressivo das fibras de contração rápida (tipo IIA e b). Na intensidade de 70%-90% do máximo, todos os tipos de fibras musculares sofrem degradação acentuada do glicogênio. Isso é possível porque o músculo esquelético é um tecido dinâmico que pode se ajustar de várias formas aos estímulos do exercício físico. Os ajustes funcionais musculares estão associados com aumento na capacidade do músculo em produzir energia de maneira específica ao

estímulo imposto.

Evidências recentes indicam que 13% da energia utilizada no exercício intenso com duração de 10 segundos e 27% da energia obtida no exercício com duração de 20 segundos é derivada de processos aeróbios. Além disso, reconhece-se atualmente que nenhuma forma de exercício é puramente aeróbia ou anaeróbia.

Portanto, os ajustes metabólicos ao exercício e ao treinamento de velocidade são largamente dependentes do tipo de treinamento e exercício empregados. De fato, a bioenergética do exercício de velocidade difere acentuadamente com a duração do exercício, assim como com o intervalo utilizado. A energia para a contração muscular no exercício com duração de 10 segundos ou menos é primariamente derivada do catabolismo dos estoques de PCr e glicólise anaeróbia. Contudo, quando o exercício se estende por aproximadamente 30 segundos, a contribuição da produção de energia por processos anaeróbios diminui, ocorrendo aumento significativo na quantidade de energia derivada de processos oxidativos. De fato, sugeriu-se que o desempenho em exercícios intensos e breves depende da capacidade para se utilizar no início do exercício a energia estocada no ATP ou na PCr. Ou seja, atletas de alto nível apresentam grande capacidade para depletar PCr em valores acima de 60% durante a corrida de 60 metros. A adenilato quinase, descrita anteriormente, pode ter sua atividade aumentada por volta de 20% após uma corrida de 5 segundos seguida de intervalo de descanso de 25 a 55 segundos. Nessa mesma condição, verificou-se que a creatina quinase tem atividade elevada para 36%. O exercício de velocidade prolongado (15 segundos) também exerce efeito parecido nessa enzima. O mesmo também se verifica com relação à atividade da creatina quinase.

Dado interessante é o de que a creatina quinase encontra-se em grande atividade em músculos de sedentários, o que significa que modificações em sua atividade somente são atingidas com treinamento muito intenso.

APÊNDICES

APÊNDICE I

Reações da via glicolítica. É extremamente importante que o NAD^+/NADH seja reciclado para que a glicólise continue funcionando normalmente. 2) hexoquinase, (3) glicose isomerase, (4) fosfofrutoquinase, (5) aldolase, (6) isomerase trifosfato, (7) gliceraldeído-3-fosfato, (8) fosfoglicerato quinase, (9) fosfoglicerato mutase, (10) enolase, (11) piruvato quinase, (12) lactato desidrogenase. A Glicose-6-fosfato pode ser formada pela degradação do glicogênio muscular em condições catabólicas intensas.

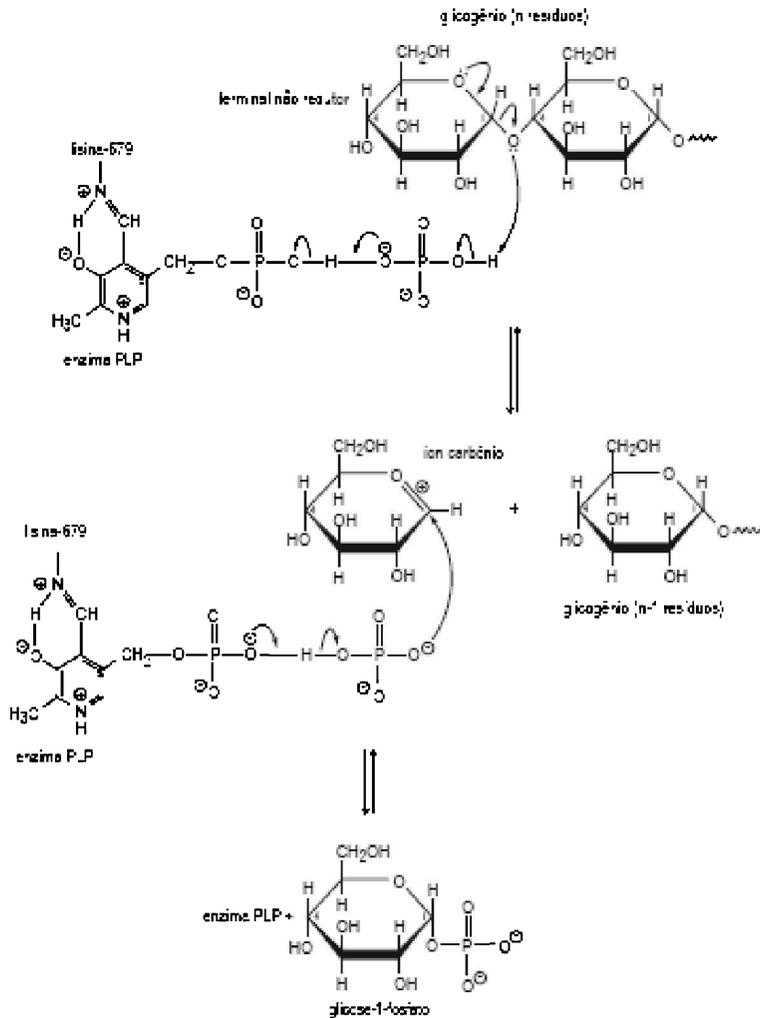
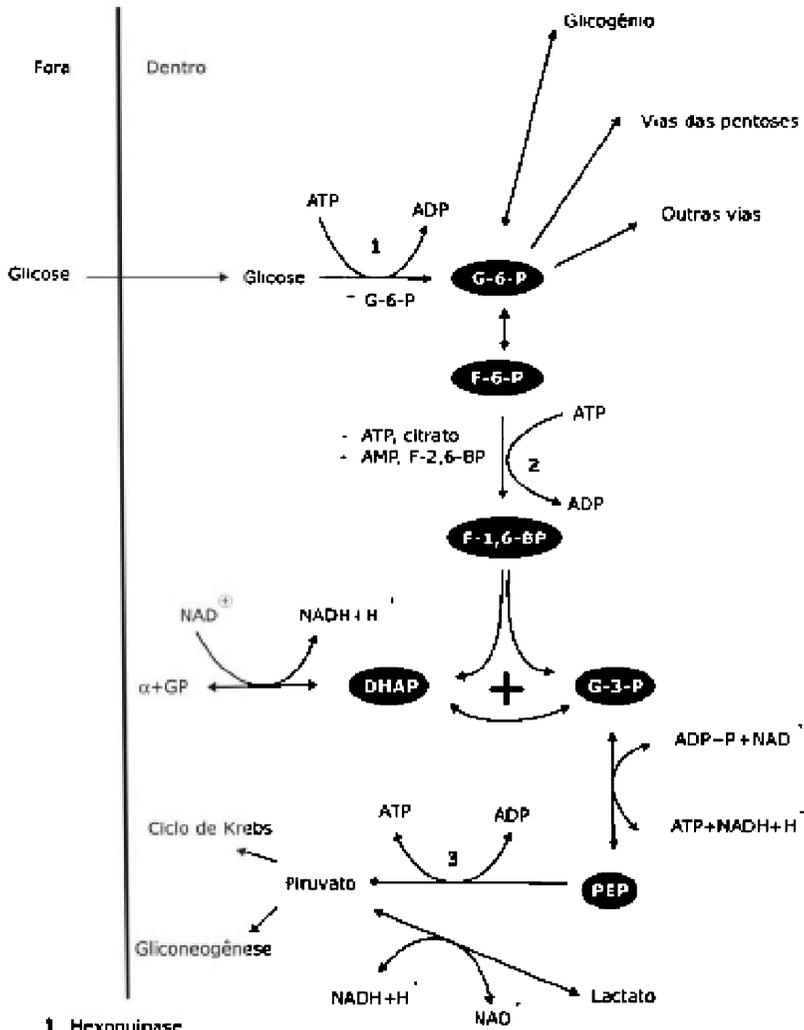


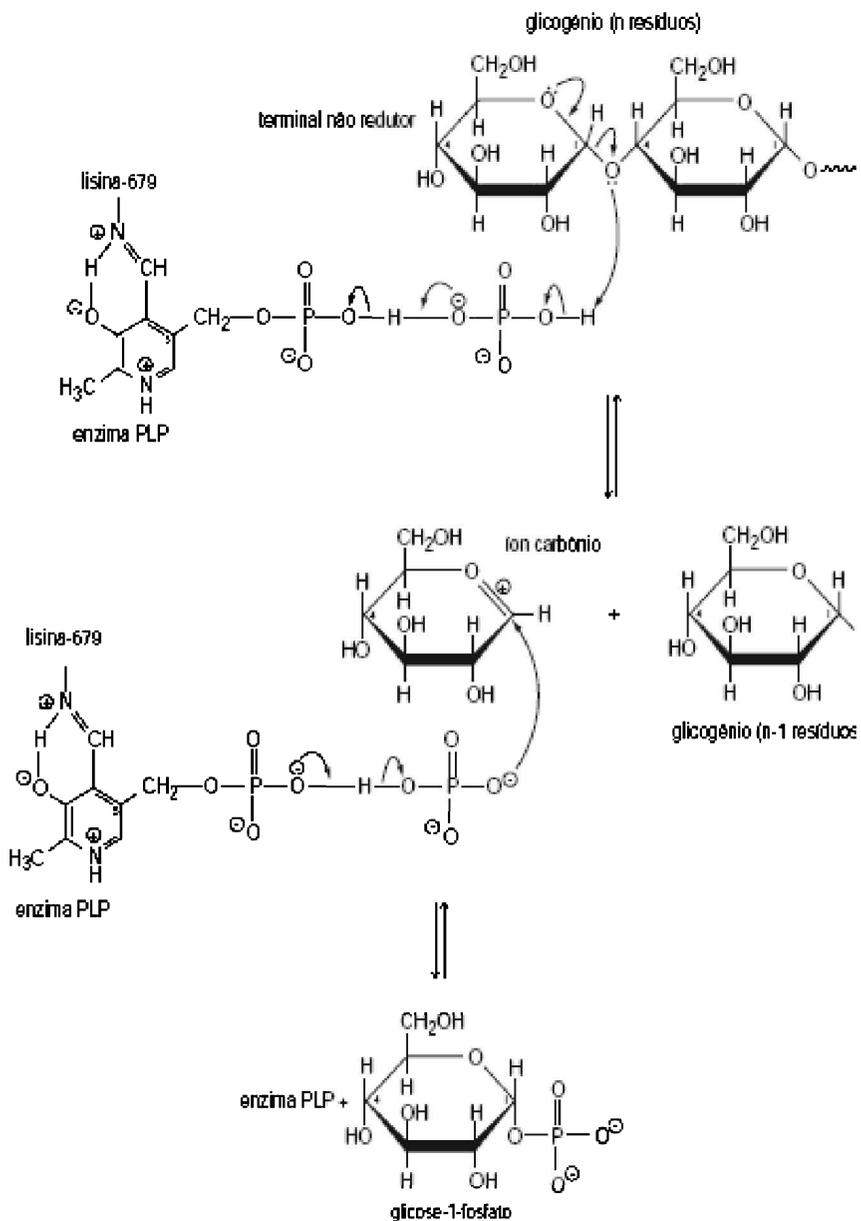
Diagrama dos principais passos da glicólise e vias relacionadas. Essa ilustração apresenta, além disso, os principais passos de controle da via glicolítica. Outros caminhos tomados pelos intermediários glicolíticos estão indicados para mostrar aspectos mais genéricos da via glicolítica. As enzimas reguladoras da via glicolítica apresentam moduladores alostéricos positivos (+) e negativos (-). As principais enzimas reguladoras da via glicolítica são a hexoquinase, fosfofrutoquinase e piruvato quinase. Para alguns autores, a hexoquinase não faz parte da via glicolítica (Matthews, Freedland e Miesfeld, 1997).



- 1 Hexoquinase
- 2 Fosfofrutoquinase
- 3 Piruvato quinase

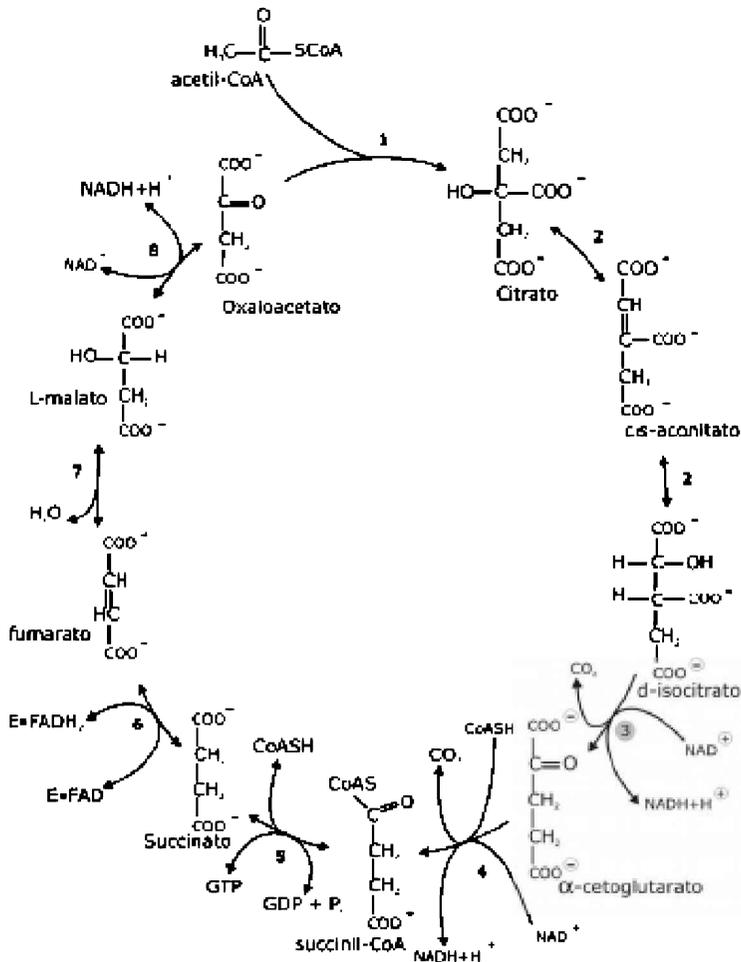
APÊNDICE II

Reações da glicogenólise. Quebra do resíduo terminal de glicose da porção não redutora do glicogênio pela glicogênio fosforilase. Uma molécula de P_i (fosfato inorgânico) encontra-se ligada por ponte de hidrogênio no piridoxal fosfato (PLP), que é o grupo prostético envolvido no transporte de P_i . O P_i doa o hidrogênio ao oxigênio da porção terminal da ligação α -glicosídica do glicogênio, resultando na quebra da ligação (Horton et al., 1993).



APENDICE III

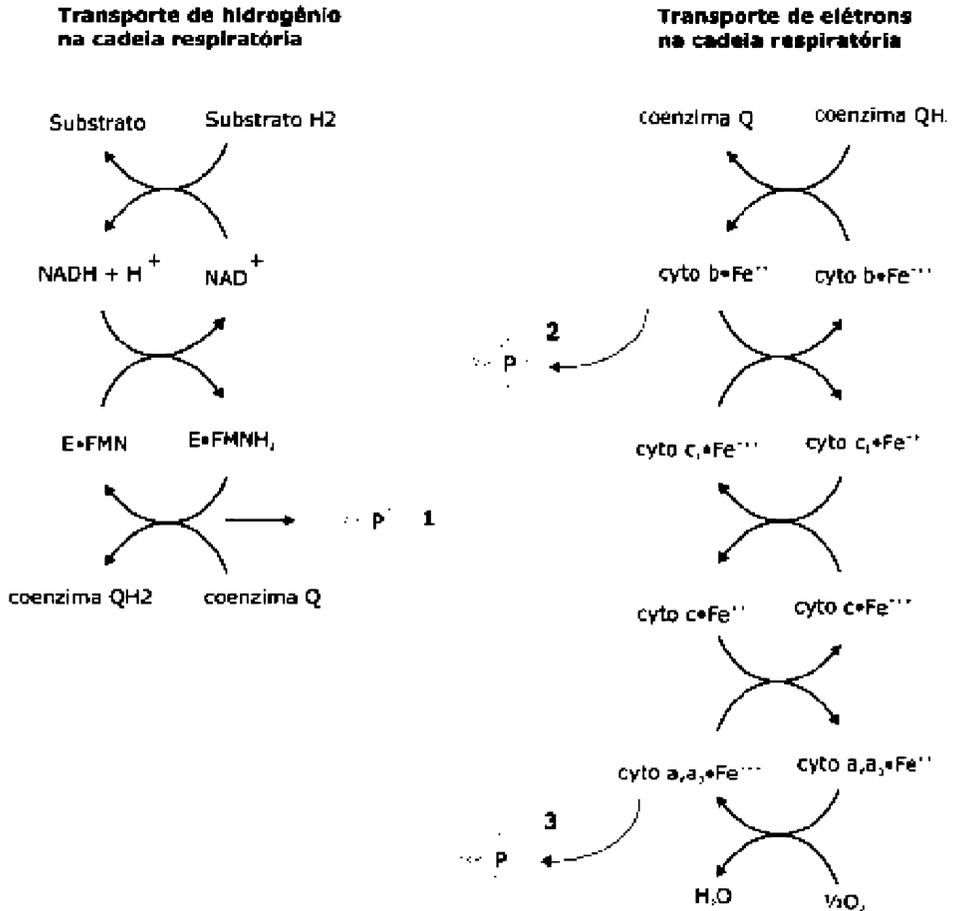
Reações do ciclo de Krebs. A formação de acetil-CoA se dá pela degradação de ácidos graxos, corpos cetônicos, piruvato, e o excesso de acetil-CoA pode, no fígado, promover a síntese de corpos cetônicos. As principais enzimas do ciclo de Krebs são: citrato sintase, isocitrato desidrogenase e α -cetoglutarato desidrogenase. O ciclo de Krebs é uma via que fornece inter-mediários para síntese de fosfoenolpiruvato, piruvato e aspartato a partir de oxaloacetato, formação do grupo heme de ferropoteínas a partir de succinil-CoA, glutamato a partir de α -cetoglutarato e ácidos graxos a partir de citrato. NADH e FADH apresentam poder redutor que é conduzido na forma de hidrogênio pela cadeia respiratória até o oxigênio, com formação concomitante de ATP na fosforilação oxidativa. (1) citrato sintase; (2) aconitase; (3) isocitrato desidrogenase; (4) α -cetoglutarato desidrogenase; (5) succinil-CoA sintase; (6) succinato desidrogenase; (7) fumarase; (8) malato desidrogenase (Matthews, Freedland e Miesfeld, 1997).



APÊNDICE IV

Reações da cadeia respiratória. Tanto a parte envolvendo o transporte de hidrogênio como o transporte de elétrons estão indicados nesta figura. O $\sim\text{P}$ na figura indica passos que apresentam energia suficiente para produzir fosfato de alta energia. Os números nos círculos indicam onde inibidores podem exercer seus efeitos na cadeia respiratória. Os

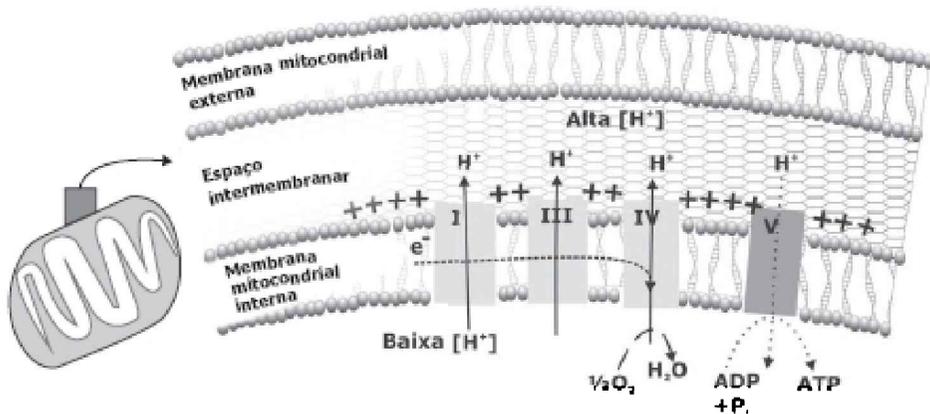
inibidores indicados são: (1) rotenona e amital; (2) antimicina A; e (3) azida, cianeto e monóxido de carbono (Matthews, Freedland e Miesfeld, 1997).



APÊNDICE V

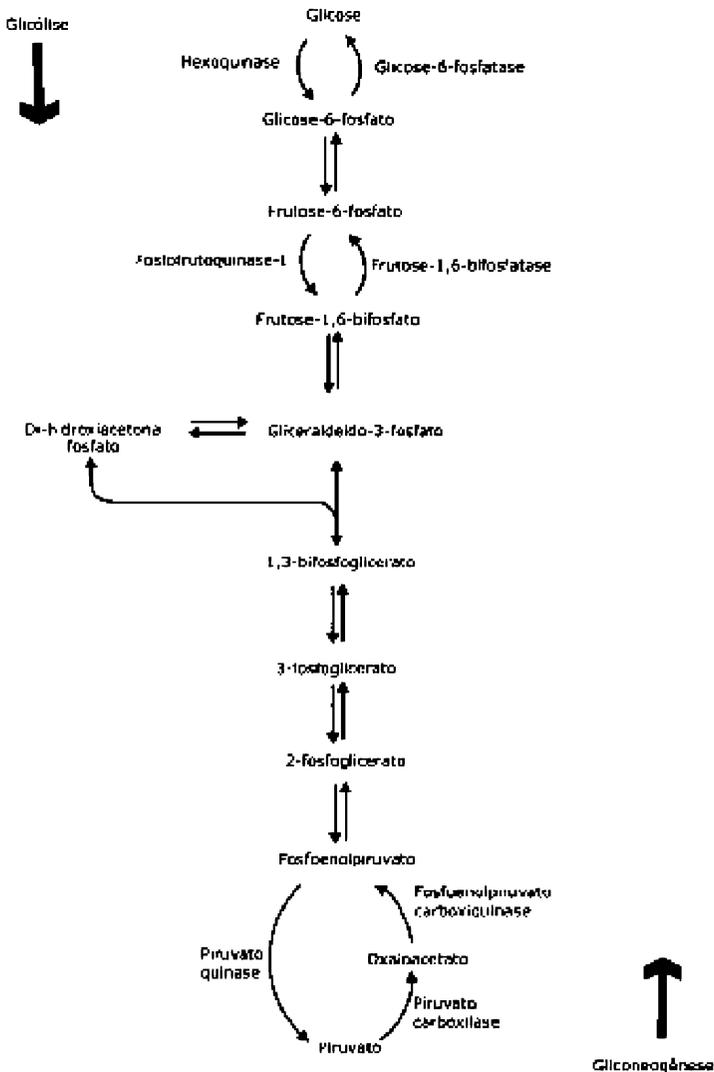
Reações da fosforilação oxidativa. O transporte de elétrons (seta tracejada) gera um gradiente eletroquímico de prótons através da membrana mitocondrial interna. O H⁺ é bombeado para fora da mitocôndria durante o transporte de elétrons (setas contínuas) e seu retorno exergônico permite a síntese de ATP (setas pontilhadas). Note que o espaço

intermembranar é topologicamente equivalente ao citosol, pois a membrana mitocondrial externa é permeável ao H^+ (Voet, Voet e Pratt, 2002).



APÊNDICE VI

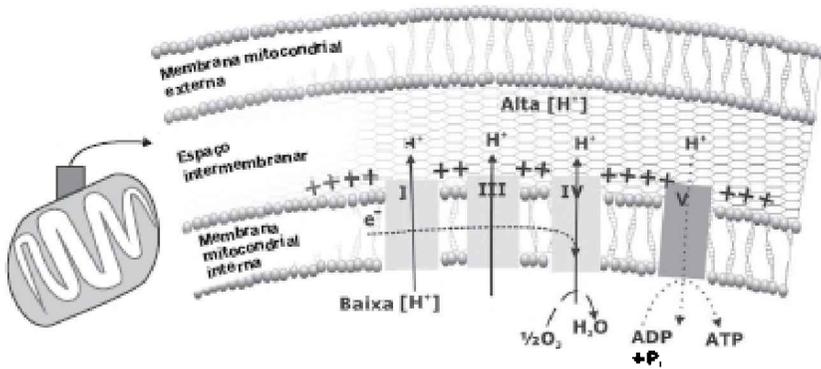
Reações da gliconeogênese. Muitos passos da gliconeogênese são comuns à via glicolítica – todas as reações da via glicolítica fora do equilíbrio são transpostas inversamente por outras enzimas. As enzimas envolvidas na via glicolítica que são irreversíveis e, portanto, necessitam de enzimas próprias da neogliconeogênese, são: hexoquinase, fosfofrutoquinase-I e piruvato quinase. Duas enzimas são necessárias para passar à etapa da piruvato quinase. Primeiro, a piruvato carboxilase catalisa a conversão do piruvato em oxaloacetato, acoplada à hidrólise de um ATP. Em seguida, a fosfoenolpiruvato carboxiquinase catalisa a conversão de oxaloacetato em fosfoenolpiruvato, com o consumo de uma molécula de GTP. Para a reação da hexoquinase, encontra-se presente no fígado a enzima glicose-6-fosfatase, que desfosforila a glicose-6-fosfato, promovendo liberação da glicose livre para o sangue. Alguns pesquisadores mostraram que o músculo esquelético também pode realizar gliconeogênese, mas muitos dados permanecem sem explicação. O piruvato pode ser produzido, por exemplo, pela LDH-H que converte lactato em piruvato (Horton et al., 1993).



APÊNDICE VII

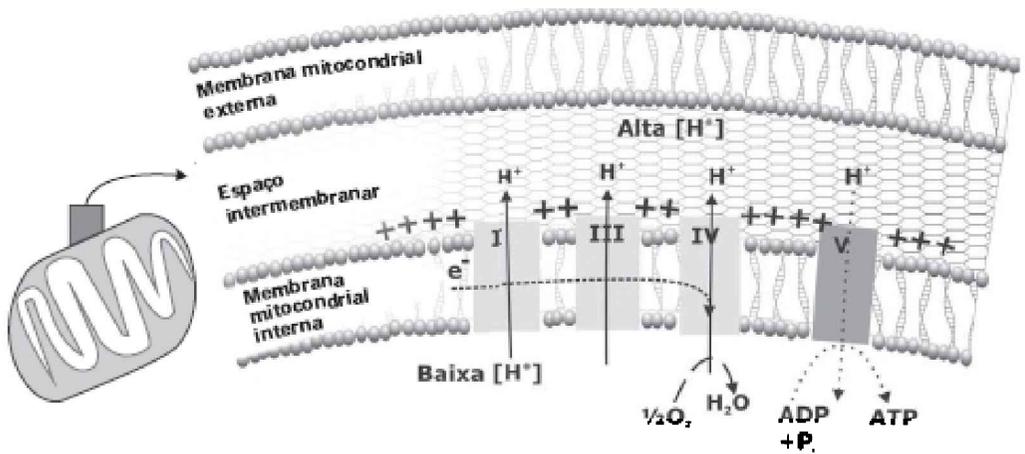
Processo de síntese do glicogênio. A síntese do glicogênio ocorre a partir da glicose-

6-fosfato. A G6P via ação da fosfoglicomutase e glicose-1,6-difosfato pode ser reversivelmente convertida em G1P. A G1P é ativada por reação reversível com UTP formando UDP glicose (UDPG) + pirofosfato. A síntese do glicogênio é catalisada pela glicogênio sintase, que somente forma ligações α -1,4. Após a formação de várias ligações desse tipo, a enzima ramificadora forma ligações α -1,6, formando, por sua vez, ramificações na molécula de glicogênio (Matthews, Freedland e Miesfeld, 1997).



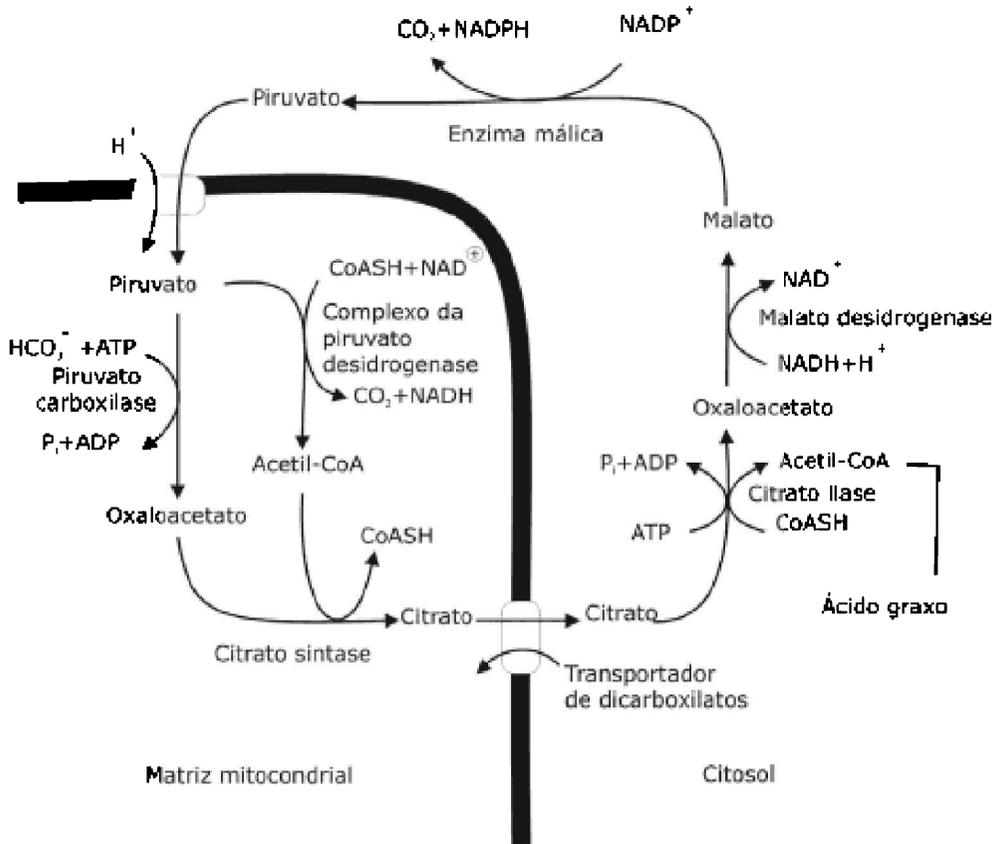
APÊNDICE VIII

Reações da β -oxidação. β -oxidação de ácidos graxos saturados. Uma etapa da β -oxidação consiste em reações catalisadas por quatro enzimas. Na espiral descendente da β -oxidação, cada etapa produz uma molécula de QH_2 (ubiquinona), NADH e acetil-CoA, resultando em um ácido graxo reduzido em dois carbonos em relação a sua entrada nesse processo. A enzima mais importante da β -oxidação é a 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase, que regula todo esse processo. Portanto, a atividade dessa enzima, quando mensurada, serve de parâmetro para avaliar o efeito do exercício físico sobre a β -oxidação (Horton et al., 1993).

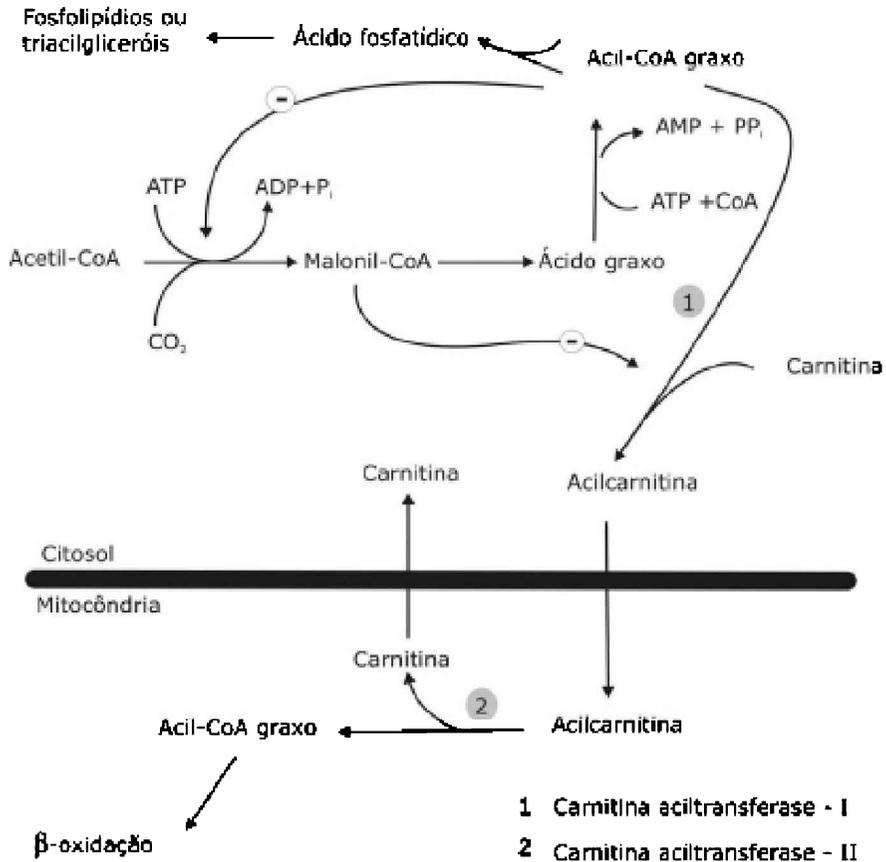


APÊNDICE IX

Processo de síntese de ácidos graxos. A formação de ácidos graxos ocorre no citosol celular que se inicia com o transporte de citrato da matriz mitocondrial para o citosol. Ocorre acúmulo de citrato intramitocondrial quando acetil-CoA é produzida em grandes quantidades e o ciclo de Krebs não se encontra em atividade elevada, por exemplo, no repouso com alto consumo de alimentos. A síntese de ácido graxo inicia-se com a conversão de citrato em acetil-CoA no citosol, tendo por intermediário o malonil-CoA formado pela acetil-CoA carboxilase. Nesse processo ocorre consumo de ATP e de NADPH (Horton et al., 1993).



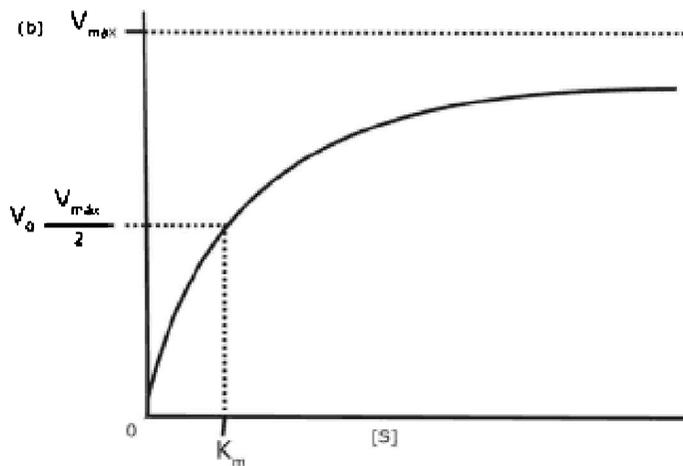
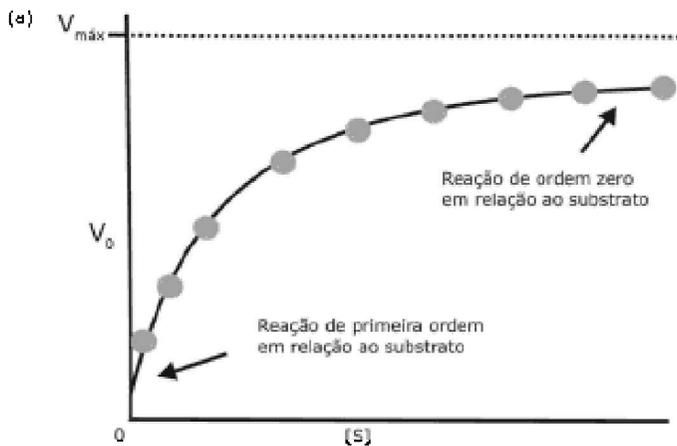
Nesta figura, ocorrem relações entre síntese e degradação de ácidos graxos. O diagrama mostra que o malonil-CoA inibe a carnitina aciltransferase-I e, conseqüentemente, a β -oxidação, impossibilitando a oxidação de ácidos graxos recém-formados. Acil-CoA graxo inibe a enzima acetil-CoA carboxilase e, conseqüentemente, a síntese de ácidos graxos (Matthews, Freedland e Miesfeld, 1997).



APÊNDICE X

(a) *Plot* da velocidade inicial, V_0 , versus a concentração de substrato, $[S]$, para uma reação catalisada por uma enzima. O perfil da curva é hiperbólico. Na baixa concentração de substrato, a curva aproxima-se de uma reta que se eleva rapidamente. Nesse caso, a reação é de primeira ordem em relação ao substrato. Em grandes concentrações de substrato, a enzima encontra-se saturada e a reação é de ordem zero em relação ao substrato. (b) A concentração de substrato que corresponde a meio $V_{máx}$ (velocidade máxima) é denominada constante de Michaelis-Menten, K_m . A enzima encontra-se saturada pela metade. Quanto maior o K_m , menor a sensibilidade da enzima ao substrato

(Horton et al., 1993).



REFERÊNCIAS

ANDERSON P, SALTIN B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol*. 1985 Sep;366:233-49.

APPICELLI P, ZIEGENFUSS T, LOWERY L, CARSON K, ROGERS M, HODSDEN G, LEMON P. Does type of dietary protein supplementation affect muscle strength/size gains in adult bodybuilders? *Can J Appl Physiol*. 1995;20(Suppl):1P.

ASHTON T, ROWLANDS CC, JONES E, YOUNG IS, JACKSON SK, DAVIES B, et al. Electron spin resonance spectroscopic detection of oxygen-centered radicals in human serum following exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998 May;77(6):498-502.

BABIJ P, MATHEWS SM, RENNIE MJ. Changes in blood ammonia, lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *Eur J Appl Physiol*. 1983;50(3): 405-11.

BALDWIN KM, HOOKER AM, HERRICK RE. Lactate oxidative capacity in different types of muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1978 Jul 14;83(1):151-7.

BANGSBO J. Physiology of intermittent exercise. In: Garrett Jr WE, Kirkendall DT, editors. *Exercise and Sport Science*. Philadelphia:

Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

BANISTER EW, RAJENDRA W, MUTCH BJC. Ammonia as an indicator of exercise stress: implications of recent finding to sports medicine. *Sports Med.* 1985 Jan-Feb;2(1):34-46.

BANISTER EW, ALLEN ME, MEKJAVIC IB, SINGH AK, LEGGE B, MUTCH JC. The time course of ammonia and lactate accumulation in blood during bicycle exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1983;51:195-202.

BEAVER WL, WASSERMAN K, WHIPP BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol.* 1986 Jun;60(6):2020-7.

BEJMA J, JI LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1999 Jul;87(1):465-70.

BENEDETTI A, CASINI AF, FERRALI M, COMPORTI M. Effects of diffusible products of peroxidation of rat liver microsomal lipids. *Biochem J.* 1979 May 15;180(2):303-12.

BENZI, G. Aerobic performance and oxygen free-radicals. *J Sports Med Phys Fitness.* 1993 Sep;33(3):205-22.

BILLAT LV. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part 1: aerobic interval training. *Sports Med.* 2001; 31(1):13-31.

BILLETER R, HOPPELER H. Muscular Basis of Strength. In: Komi P, editor. *Strength and Power in Sport.* Oxford: Blackwell; 1992.

BIOLO G, MAGGI SP, WILLIAMS BD, TIPTON KD, wolfe RR. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am J Physiol.* 1995 Mar;268(3 Pt 1):E514-20. Bonen A. Lactate transporters (MCT proteins) in heart and

skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Apr;32(4):778-89.

BONEN A, MCCULLAGH KJA. Effects of exercise on lactate transport into mouse skeletal muscles. *Can J Appl Physiol.* 1994 Sep;19(3):275-85.

BONEN A, DYCK DJ, LUIKEN JJFP. Skeletal muscle fatty acid transport and transporters. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology.* New York: Plenum Press; 1998.

BONEN A, MCDERMOTT JC, TAN MH. Glycogenesis and glyconeogenesis in skeletal muscle: effects of pH and hormones. *Am J Physiol.* 1990 Apr;258(4 Pt 1):E693-700.

BOVERIS A, CADENAS E. Mitochondrial production of superoxide ions and its relationship to the antimycin insensitive respiration. *FEBS Lett.* 1975 Jul 1;54(3):311-4.

BRADY PS, BRADY LJ, ULREY DE. Selenium, Vit. E and the response to swimming stress in the rats. *J Nutr.* 1979;109:1103-9.

BRADY PS, KU PK, ULREY DE. Lack of selenium supplementation on the response of equine erythrocyte glutathione system and plasma enzymes to exercise. *J Anim Sci.* 1978 Aug;47(2):492-6.

BRASS EP. Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72(2 Suppl):618S-23S.

BROOKS GA. The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc.* 1986 Jun;18(3):360-8.

BROOKS GA, BUTTERFIELD GE, WOLFE RR, GROVES BM, MAZZEO RS, SUTTON JR, et al. Decreased reliance on lactate during exercise after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol.* 1991 Jul;71(1):333-41.

BROUNS F, VAN DER VUSSE GJ. Utilization of lipids during exercise in

humans subjects: metabolic and dietary constraints. *Br J Nutr.* 1998 Feb;79(2):117-28.

BURK LM. Dietary Carbohydrates In: Maughan RJ, editor. *Nutrition in Sports. The Encyclopedia of Sports Medicine.* Oxford: Blackwell Science; 2000.

BURKE DG, CHILIBECK PD, DAVIDSON KS, CANDOW DG, FARTHING J, SMITH-PALMER T. The effect of whey protein supplementation with and without creatine monohydrate combined with resistance training on lean tissue mass and muscle strength. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001 Sep;11(3):349-64.

BYLUND-FELLENIEUS AC, Idström JP, Holm S. Muscle respiration during exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Feb;129(2 Pt 2):S10-2.

CALLOWAY DH, SPECTOR H. Nitrogen balance as related to caloric and protein intake in active young men. *Am J Clin Nutr.* 1954 Nov-Dec;2(6):405-12.

CAMPBELL WW, BARTON ML, JR., CYR-CAMPBELL D, DAVEY SL, BEARD JL, PARISE G, et al. Effects of an omnivorous diet compared with a lactoovovegetarian diet on resistance-training-induced changes in body composition and skeletal muscle in older men. *Am J Clin Nutr.* 1999 Dec;70(6):1032-9.

CAMPBELL WW, CRIM MC, YOUNG VR, JOSEPH LJ, EVANS WJ. Effects of resistance training and dietary protein intake on protein metabolism in older adults. *Am J Clin Nutr.* 1995 Jun;E1143-53.

CASEY A, GREENHAFF PL. Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance? *Am J Clin Nutr.* 2000;72(Suppl):607-17.

CAREY G.B. Mechanisms regulating adipocyte lipolysis. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in Experimental Medicine and*

Biology. New York: Plenum Press; 1998.

CAVANAGH PR. On “muscle action” vs. “muscle contraction”. *J Biomech.* 1988; 22:69.

CONNETT RJ, SAHLIN K. Control of glycolysis and glycogen metabolism. In: Rowell LB, Shepherd JT, editors. *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* New York: Oxford University Press; 1996. p. 870-911.

CONNETT RJ, GAYESKI TEJ, HONIG CR. Lactate accumulation in fully aerobic, working, dog gracilis muscle. *Am J Physiol.* 1984 Jan;246(1 Pt 2):H120-8.

CONNETT RJ, HONIG CR, GAYESKI TEJ, BROOKS GA. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular pO₂. *J Appl Physiol.* 1990 Mar;68(3):833-42.

COGGAN AR. Effect of endurance training on glucose metabolism during exercise: stable isotope studies. In: Maughan, RJ, Susan M, editors. *Shirreffs Biochemistry of Exercise IX.* Scotland: Human Kinetics, 1996.

COYLE EF. Physical Activity as a Metabolic Stressor. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (Suppl) : 512-20.

DAVIES KJ, QUINTANILHA AT, BROOKS GA, PACKER L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982 Aug 31;107(4):1198-205.

DERNBACH AR, SHERMAN WM, SIMONSEN JC, FLOWERS KM, LAMB DR. No evidence of oxidative stress during high-intensity rowing training. *J Appl Physiol.* 1993;74:2140-5.

DILLARD CJ, DUMELIN EE, TAPPEL AL. Effect of dietary vitamin E on expiration of pentane and ethane by the rat. *Lipids.* 1977 Jan;12(1):109-14.

DOHM GL, DUDEK RW. Role of transverse tubules (T-tubules) in muscle glucose transport. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes*. Advances in experimental medicine and biology. New York: Plenum Press, 1998.

DOLL E, KEUL J, MAIWALD C. Oxygen tension and acid-base equilibria in venous blood of working muscle. *Am J Physiol*. 1968 Jul;215(1):23-9.

DRAPPER HH, HADLEY M. A review of recent studies on the metabolism of exogenous malondialdehyde. *Xenobiotica*. 1990 Sep;20(9):901-7.

ECHEGARAY M, RIVERA M. Role of creatine kinase isoenzymes on muscular and cardiorespiratory endurance. *Sports Med*. 2001;31:919-34.

ENGEL WK. Chemocytology of striated annulets and sarcoplasmic masses in myotonic dystrophy. *J Histochem Cytochem*. 1962;10:229.

ESMARCK B, ANDERSEN JL, OLSEN S, RICHTER EA, MIZUNO M, KJAER M. Timing of post exercise protein in-take is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol*. 2001 Aug 15;535(Pt 1):301-11.

FRAYN KN. Fat as a fuel for exercise. *World Review of Nutrition and Diet*. 2001;90:46-62.

_____. Regulation of fatty acid delivery in vivo. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes*. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Plenum Press; 1998.

FRIDOVICH I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp. Biol*. 1998;201:1203-09.

GARRETT RH, GRISHAM CM. Biochemistry. Orlando: Saunders College Publishing; 1995.

GASTIN PB. Energy System Interaction and Relative Contribution During Maximal Exercise. Sports Medicine. 2001;31:725-41.

GIBALA MJ, YOUNG ME, TAEGTMEYER H. Anaplerosis of the citric acid cycle: role in energy metabolism of heart and skeletal muscle. Acta Physiol Scand. 2000;168:657-65.

GLADDEN LB. Lactate uptake by skeletal muscle. Exercise and Sports Science Review. 1989;17:115-55.

GLADEN LB, CRAWFORD RE, WEBSTER MJ. Effect of blood flow on net lactate uptake during steady level contractions in canine skeletal muscle. J Appl Physiol. 1992 May;72(5):1826-30.

GLATZ JFC, BREDA EV, VAN DER VUSSE GJ. Intracellular transport of fatty acid in muscle: role of cytoplasmic fatty acid-binding protein. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Plenum Press; 1998.

GLEESON M. Biochemistry of Exercise. In: Maughan RJ, editor. Nutrition in Sports. The Encyclopedia of Sports Medicine. Oxford: Blackwell Science; 2000.

GOHIL K, Rothfuss L, Lang J, Packer L. Effects of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content. J Appl Physiol. 1987;63:1638-41.

GOLDFARB AH. Nutritional antioxidants as therapeutic and preventive modalities in exercise-induced muscle damage. Can J Appl Physiol. 1999 Jun;24(3):249-66.

GONTZEA I, GORCEA v, POPESCU f. Biochemical assessment of thiamin status in patients with neurosis. Nutr Metab. 1975;19(3-4):153-7.

GRAHAM TE; GIBALA M. Anaplerosis of the tricarboxylic acid cycle in human skeletal metabolism during exercise: magnitude, sources and potential physiological significance. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes*. Advances in experimental medicine and biology. New York: Plenum Press, 1998.

GREEN AL, GREENHAFF PL, MACDONALD LA, BELL D, HOLLIMAN D, STROUD MA. The influence of oral creatine supplementation on metabolism during sub-maximal incremental treadmill exercise. In: *Proceedings of Nutrition Society*. 1993;53:84a.

GREEN AL, SIMPSON EJ, LITTLEWOOD JJ, MACDONALD IA, GREENHAFF PL. Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta Physiol Scand*. 1996 Oct;158(2):195-202.

GREEN HJ, SUTTON JR, WOLFEL EE, REEVES JT, BUTTERFIELD GE, BROOKS GA. Altitude acclimatization and energy metabolic adaptations in skeletal muscle during exercise. *J Appl Physiol*. 1992 Dec;73(6):2701-8.

GUTTERIDGE JM, ROWLEY DA, HALLIWELL B, COOPER DF, HEELEY DM. Copper and iron complexes catalytic for oxygen radical reactions in sweat from human athletes. *Clin Chim Acta*. 1985 Feb 15;145(3):267-73.

HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. *Free Radical in Biology and Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.

HAMMEREN J, POWERS S, LAWLER J, CRISWELL D, MARTIN D, LOWENTHAL D, et al. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle oxidative and antioxidant enzyme activity in senescent rats. *Int J Sports Med*. 1992 Jul;13(5):412-6.

HANSEN J, JACOBSEN TN, AMTORP O. The exercise pressor response to sustained handgrip does not augment blood flow in the contracting

forearm skeletal muscle. *Acta Physiolog Scand*. 1993 Dec;149(4):419-25

HARGREAVES M. Carbohydrate metabolism and exercise. In: Garrett Jr WE, Kirkendall DT, editors. *Exercise and Sport Science*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000a.

_____. Carbohydrates replacement during exercise. In: Maughan RJ, editor. *Nutrition in Sports. The Encyclopedia of Sports Medicine*. Oxford: Blackwell Science; 2000b.

HELLSTEN Y, AHLBORG G, JENSEN-URSTED M, SJODIN, B. Indication of in vivo xanthine oxidase activity in human skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand*. 1988 Sep;134(1):159-60.

_____. The metabolic relation between hypoxanthine and acid uric in man following maximal short--distance running. *Acta Physiol Scand*. 1989 Nov;137(3):341-5.

HIGUCHI M, CARTIER LJ, CHEN M, HOLLOSZY JO. Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise. *J Gerontol*. 1985 May;40(3):281-6.

HIRVONEN J, NUMMELA A, RUSKO H, REHUNEN S, HÄRKÖNEN M. Fatigue and changes of ATP, creatine phosphate, and lactate during the 400-m sprint. *Can J Sport Sci*. 1992 Jun;17(2):141-4.

HOCHACHKA PW. The lactate paradox: analysis of underlying mechanisms. *Ann. Sports Med*. 1988;4:184-8.

_____. *Muscles as Molecular and Metabolic Machines*. Boca Raton: CRC Press; 1994.

HOCHACHKA PW, SOMERO GN. *Biochemical Adaptation*. New Jersey: Princeton University Press; 1984.

HOCHACHKA PW, STANLEY C, MCKENZIE DC, VILLENA A, MONGE

C. Enzyme mechanisms for pyruvate-to-lactate flux attenuation: a study of Sherpas, Quenchuas, and Humingbirds. *Int J Sports Med*. 1992;13(Suppl 1):S119-S1222.

HOROWITZ JF. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug; 72(2 Suppl): 558S-63S.

_____. Regulation of lipid mobilization and oxidation during exercise and obesity. *Exerc Sport Sci Rev*. 2001;29(1):42-6.

HORTON HR, MORAN LA, OCHS RS, RAWN JD, Scrimgeour KG. *Principles of Biochemistry*. Englewood Cliffs: Patterson P; 1993.

HULTMAN E, GREENHAFF PL. Carbohydrate Metabolism in Exercise. In: Garrett Jr WE, Kirkendall DT, editors. *Exercise and Sport Science*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

IDSTRÖM JP, SOUSSI B, ELANDER A, BYLUND-FELLENIS AC. Purine metabolism after in vivo ischemia and reperfusion in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1990 Jun;258(6 Pt 2):H1668-73.

ITOH H, OHKUWA T, YAMAMOTO T, SATO Y, MIYAMURA M, NAOI M. Effects of endurance physical training on hydroxyl radical generation in rat tissues. *Life Sci*. 1998;63(21):1921-9.

IVY JL. Optimization of Glucogen Stores. In: Garrett Jr WE, Kirkendall DT, editors. *Exercise and Sport Science*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

JACKSON MJ. Free radicals in skins and muscle: damaging agents or signals for adaptation? *Proc Nutr Soc*. 1999;58:673-6.

JACKSON MJ, EDWARDS RH, SYMONS MC. Electron spin resonance studies of intact skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 1985 Nov 20;847(2):185-90.

JENKINS RR. The role of superoxide dismutase and catalase in muscle

fatigue. In: H. Knuttegen H, Vogel JA, Poortmans J, editors. Biochemistry of Exercise. Illinois: Human Kinetics; 1983.

_____. Free radical chemistry: relationship to exercise. Sports Med. 1988 Mar;5(3):156-70.

_____. Exercise and oxidative stress methodology: a critique. Am J Clin Nutr. 2000 Aug;72 (2 Suppl):670S-4S.

JENKINS RR, FRIEDLAND R, HOWALD H. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. Int J Sports Med. 1984 Feb;5(1):11-4.

JENKINS RR, KRAUSE K, SCHOFIELD LS. Influence of exercise on clearance of oxidant stress products and loosely bound iron. Med Sci Sports Exerc. 1993 Feb;25(2):213-7.

JI LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. Med Sci Sports Exerc. 1993 Feb;25(2):225-31.

_____. Antioxidants and oxidative stress in exercise. Proc Soc Exp Biol Med. 1999;222:283-92.

JEUKENDRUP AE, SARIS WHM, WAGENMAKERS AJM. Fat metabolism during exercise: a review. Part I: Fatty acid mobilization and muscle metabolism. Int J Sports Med. 1998;19:231-44.

_____. Fat metabolism during exercise: a review. Part II: Regulation of metabolism and the effects of training. Int J Sports Med. 1998;19:293-302.

JÖBSIS FF, STAINSBY WN. Oxidation of NADH during contractions of circulated mammalian skeletal muscle. Respir Physiol. 1968;4:292-300.

JONES DP. Intracellular diffusion gradients of O₂ and ATP. Am J Physiol. 1986 May;250(5 Pt 1):C663-75.

JUEL C. Intracellular pH recovery and lactate efflux in mouse soleus muscles stimulated in vitro: the involvement of sodium/proton exchange and a lactate carrier. *Acta Physiol Scand.* 1988 Mar;132(3):363-71.

JUEL C, WIBRAND F. Lactate transport in isolated mouse muscles studied with a tracer technique – kinetics, stereospecificity, pH dependency and maximal capacity. *Acta Physiol Scand.* 1989 Sep;137(1):33-9.

JÜRIMÄE J, ABERNETHY PJ, BLAKE K, MCENIERY MT. Changes in the myosin heavy chain isoform profile of the triceps brachii muscle following 12 weeks of resistance training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;74(3):287-92.

KANNER J, HARREL S, HAZAN B. Muscle membrane lipid peroxidation by an “iron redox cycle” system: initiation by oxyradicals and site-specific mechanism. *J Agric Food Chem.* 1986;34:506-10.

KANTER MM, HAMLIN RL, UNVERFERTH DV, DAVIS MW, MEROLA AJ. Effects of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. *J Appl Physiol.* 1985;59:1298-303.

KANTER MM, LESMES GR, NEQUIN ND, KAMINSKY Ia, SAEGER JM. Serum lipid levels and lipid peroxidation in ultramarathon runners. *Ann Sports Med.* 1986;3:39-41.

KATZ A, SAHLIN K. Role of oxygen in regulation of glycolysis and lactic acid production in human skeletal muscle. *Exerc Sports Sci Rev.* 1990;18:1-28.

KAYSER B, FERRETTI B, GRASSI B, BINZONI T, CERRETELLI P. Maximal lactic acid capacity at altitude: effect of bicarbonate loading. *J Appl Physiol.* 1993;75:1070-4.

KEARNEY J, RUNDELL K, WILBER R. Measurement of Work and Power in Sport. In: Garrett Jr WE, Kirkendall DT, editors. *Exercise and*

Sport Science. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

KIENS B. Training and fatty acid metabolism. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Plenum Press; 1998.

KIRKENDALL DT. Fatigue from voluntary motor activity In: Garrett Jr WE, Kirkendall DT, editors. Exercise and Sport Science. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

KNIGHT DR, SCHAFFARTZIK W, POOLE DC, HOGAN MC, BEBOUT DE, WAGNER PD. Effects of hyperoxia on maximal leg O₂ supply and utilization in men. J Appl Physiol 1993;75:2586-94.

KNUTTGEN HG. Force, work, power and exercise. Med Sci Sports 1978;10(3):227-8.

KNUTTGEN HG. Basic exercise physiology. In: Maughan RJ, editor. Nutrition in Sports. The Encyclopedia of Sports Medicine. Oxford: Blackwell Science; 2000.

LANGFORT J, PLOUG T, IHLEMANN J, ENEVOLDSEN LH, STALLKNECHT B, SALDO M, et al. Hormone-sensitive lipase (HSL) expression and regulation in skeletal muscle. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Plenum Press; 1998.

LAUGHLIN MH, SIMPSON T, SEXTON WL, BROWN OR, SMITH JK, KORTHUIS RJ. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. J Appl Physiol. 1990 Jun;68(6):2337-43.

LEMON PWR. Effects of exercise on dietary protein requirements. Int J Sport Nutr. 1998 Dec;8(4):426-47.

LEMON PWR. Beyond the Zone: Protein Needs of Active Individuals. *J Am Coll Nutr.* 2000a;19:513S--521S.

LEMON PWR. Effects of exercise on protein metabolism. In: Maughan RJ, editor. *Nutrition in Sport.* Osney Mead, Oxford: Blackwell Science; 2000b.

LEW H, PYKE S, QUINTANILHA AT. The effects of physical exercise on the antioxidative capacity of the liver. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics.* 1987;18:231-46.

LOSCHEN G, AZZI A, RICHTER C, FLOHÉ L. Superoxide radicals as precursors of mitochondrial hydrogen peroxide. *FEBS Lett.* 1974 May 15;42(1):68-72.

LOVLIN R, COTTLE W, PYKE I, KAVANAGH M, BELCASTRO AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity? *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1987;56(3):313-6.

MARGARIA R, CERETELLI P, MANGILI F. Balance and kinetics of anaerobic energy release during strenuous exercise in man. *J Appl Physiol.* 1964;19(4):623-8.

MATTHEWS HR, FREEDLAND R, MIESFELD RL. *Biochemistry: A short course.* New York: Willey-Liss; 1997.

MAUGHAN RJ, DONNELLY AE, GLEESON M, WHITING PH, WALKER KA, CLOUGH PJ. Delayed-onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. *Muscle Nerve.* 1989 Apr;12(4):332-6.

MAYES PA. Glycolysis and the Oxidation of Pyruvate. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry.* New York: Appleton & Lange; 2000.

MCARDLE WD, KATCH FI, KATCH VL. *Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.

MCDERMOTT JC, BONEN A. Lactate transport by skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *Mol Cell Biochem.* 1993 May 26;122(2):113-21.

MCLANE JA, HOLLOSZY JO. Glycogen synthesis from lactate in the three types of skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1979 Jul 25;254(14):6548-53.

MEYER RA, FOLEY J. Cellular Processes Integrating the Metabolic Response to Exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT, editors. *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* New York: Oxford University Press; 1996.

MEYER RA, TERJUNG RL. Differences in ammonia and adenylate metabolism in contracting fast and slow muscle. *Am J Physiol.* 1979 Sep; 237(3):C111-8.

MEYER RA, TERJUNG RL. AMP deamination and IMP reamination in working skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1980 Jul;239(1):C32-8.

MEYER RA, DUDLEY GA, TERJUNG RL. Ammonia and IMP in different skeletal muscle fibers after exercise in rats. *J Appl Physiol.* 1980 Dec;49(6):1037-41.

MORITANI T, TAKAISHI T, MATSUMOTO T. Determination of maximal power output at neuromuscular fatigue threshold. *J Appl Physiol.* 1993 Apr;74(4):1729-34.

MURRAY RK. Muscle and cytoskeleton. In: MURRAY RK, GRANNER DK, MAYES PA, RODWELL VW. *Harper's Biochemistry.* New York: McGraw-Hill-Lange; 2000.

NEWSHOLME EA. Basic aspects of metabolic regulation and their application to provision of energy in exercise. In: Poortmans JR, editor. *Principles of Biochemistry.* Basel: Karger, 1993.

NICHOLAS CW. SPRINTING. In: *Nutrition in Sports.* In: Maughan RJ,

editor. Nutrition in Sports. The Encyclopedia of Sports Medicine. Oxford: Blackwell Science; 2000.

NOHL H, JORDAN W, YOUNGMAN RJ. Quinones in biology: function in electron transfer and oxygen activation. *Adv Free Rad Biol Med.* 1986;2:211.

NOREEN EE, SCHULTE JN, BACHMAN LD, NIEMINEN TJ, LEMON PWR. Anabolic effects of creatine supplementation with or without protein during strength training in young men. *Can J Appl Physiol* 24 (5):469, 1999.

NOVEELLI GP, BRACCIOTTI G, FALSINI S. Spin-trappers and vitamin E prolong endurance to muscle fatigue in mice. *Free Radic Biol Med.* 1990;8(1):9-13.

OHNO H, YAHATA T, SATO Y, YAMAMURA K, TANIGUCHI N. Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzymes systems in sedentary man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57(2):173-6.

PEREIRA B. Exercício físico como pró-oxidante. *Rev Paulista Edu Fís.* 1994;8:77-89.

PEREIRA B, SOUZA JUNIOR TP. Dimensões biológicas do treinamento físico. São Paulo: Phorte; 2002.

PEREIRA B, CURI R, COSTA ROSA LFB, SAFI DA, MEDEIROS MHG, Bechara EJH. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in immune organs and muscles of sedentary and exercised--trained rats. *Physiol Beh.* 1994;56:1095-9.

PHILLIPS SM. Short-Term training: When do Repeated Bouts of Resistance Exercise Become Training? *Can J Appl Physiol.* 2000 Jun;25(3):185-93.

PHILLIPS SM, HAN XX, GREEN HJ, BONEN a. Increments in skeletal

muscle GLUT-1 and GLUT-4 after endurance training in humans. *Am J Physiol.* 1996 Mar;270(3 Pt 1):E456-62.

PICHÉ LA, DRAPER HH, COLE PD. Malondialdehyde excretion by subject consuming cod liver oil vs. a concentrate of n-3 fatty acids. *Lipids.* 1988 Apr;23(4):370-1.

PILEGAARD h, Juel c, wIBrand f. Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from rats: effect of training. *J Appl Physiol.* 1993 Feb;264(2):E156-60.

PLOUG T, RALSTON E. Anatomy of glucose transporters in skeletal muscle: effect of insulin and contractions. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in experimental medicine and biology.* New York: Plenum Press, 1998.

POLIDORI MC, MECOCCI P, CHERUBINI A, SENIN U. Physical activity and oxidative stress during aging. *Int J Sports Med.* 2000 Apr;21(3):154-7.

POWERS SK, JI LL, LEEUWENBURGH C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Jul;31(7):987-97.

POWERS SK, CRISWELL D, LAWLER J, JI LL, MARTIN D, HERB RA, et al. Regional training-induced alterations in diaphragmatic and antioxidant enzymes. *Respir Physiol.* 1994a Feb;95(2):227-37.

_____. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1994b Feb;266(2 Pt 2):R375-80.

QUINTANILHA, A.T. Effects of physical exercise and/or vitamin E on tissue oxidative metabolism. *Biochem Soc Trans.* 1984 Jun;12(3):403-4.

RANDALL D., BURGGREN W, FRENCH K. Eckert Animal Physiology: mechanisms and adaptations. New York: Freeman & Co.; 1997.

RICHTER EA. Glucose utilization. In: Rowell LB, Shepherd JT, editors. Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems. New York: Oxford University Press; 1996.

RICHTER EA, KIENS B, SALTIN B, CHRISTENSEN NJ, SAVARD G. Skeletal muscle glucose uptake during dynamic exercise in humans: role of muscle mass. *Am J Physiol.* 1988 May;254(5 Pt 1):E555-61.

RICHTER EA, KRISTIENSEN S, WOJTASZEWSKI J, DAUGAARD JR, ASP S, HESPEL P, et al. Training effects on muscle glucose transport during exercise. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in experimental medicine and biology. New York: Plenum Press, 1998.

RODGERS CD. Fuel metabolism during exercise: the role of the glucose-fatty acid cycle in mediating carbohydrate and fat metabolism. *Can J Appl Physiol.* 1998 Dec;23(6):528-33.

ROSS A, LEVERITT M. Long-term Metabolic and Skeletal Muscle Adaptations to Short-sprint Training. *Sports Med.* 2001;31:1063-82.

ROTH DA, BROOKS GA. Lactate transport is mediated by a membrane-bound carrier in rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *Arch Biochem Biophys.* 1990 Jun;279(2):377-85.

ROY BD, TARNOPOLSKY MA. Influence of differing macronutrient intakes on muscle glycogen resynthesis after resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1998 Mar;84(3):890-6.

RUDERMAN NB, SAHA AK, VAVVAS D, KUROWSKI T, LAYBUTT DR, SCHMITZ-PEIFFER C, et al. Malonil CoA as a metabolic switch and regulator of insulin sensitivity. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Plenum

Press; 1998.

SALMINEN A, VIHKO V. Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand*. 1983 Jan;117(1):109-13.

SAMSON J, YERLÉS M. Racial differences in sports performance. *Can J Sport Sci*. 1988 Jun;13(2):109-16.

SCHAFTINGEN EV, HUE e, HERS HG. Fructose 2,6-bisphosphate, the probably structure of the glucose and glucagon-sensitive stimulator of phosphofructokinase. *Biochem J*. 1980 Dec;192(3):897-901.

SCHULTE JN, NOREEN EE, BACHMAN LD, NIEMINEN TJ, LEMON PWR. Creatine or protein + creatine supplementation enhances strength gains with heavy resistance training. *Can J Appl Physiol*. 1999;24:477.

SEN CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol*. 1995;79:675-86.

SEN CK, PACKER L. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol*. 1995;79:675-86.

_____. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug;72 (2 Suppl):653S-69S.

SEVANIAN A, HOCHSTEIN P. Mechanism and consequences of lipid peroxidation in biological systems. *Ann Rev Nutr*. 1985;5:365-90.

SIDOSSIS LS. Regulation of lipid metabolism during exercise. *World Rev Nutr Diet*. 2001;90:44-54.

SOUZA JUNIOR TP. Suplementação de creatina e treinamento de força: alteração da resultante de força máxima maximorum, hipertrofia muscular e variáveis antropométricas [dissertação de mestrado]. Campinas: Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas; 2002.

SOUZA JUNIOR TP, Bechara EJH, Pereira B. Quimiluminescência urinária de atletas como medida de estresse oxidativo. In: Anais do 7º Congresso de Iniciação Científica (VII CICEEFE) e 5º Simpósio de Pós-graduação (V SPGEEFE); 2000; São Paulo. São Paulo: Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo; 21 e 22 de novembro de 2000.

SOUZA JUNIOR TP, DUBAS JP, PEREIRA B, OLIVEIRA Pr. Efeitos da suplementação com CrH2O sobre a quimioluminescência urinária em universitários submetidos a 8 semanas de treinamento de força. *Conexões*. 2005;3:170-80.

SOUZA JUNIOR TP, DUBAS JP, PEREIRA B, OLIVEIRA Pr. Suplementação de creatina e treinamento de força; alterações na resultante de força máxima dinâmica e variáveis antropométricas em universitários submetidos a oito semanas de treinamento de força (hipertrofia). *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(5):13-5.

SOUZA JUNIOR TP, WILLARDSON JM, BLOOMER R, LEITE RD, FLECK SJ, OLIVEIRA PR, et al. Strength and hypertrophy responses to constant and decreasing rest intervals in trained men using creatine supplementation. *J Int Soc Sports Nutr*. 2011;8(1):17.

SPRIET LL. Regulation of skeletal muscle fat oxidation during exercise in humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2002 Sep;34(9):1477-84.

STAINSBY WN, BROOKS GA. Control of lactic acid metabolism in contracting muscles and during exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 1990;18:29-63.

STAINSBY WN, WELCH HG. Lactate metabolism of contracting dog skeletal muscle in situ. *Am J Physiol*. 1966 Jul; 211(1):177-83.

STARON SR, HIKIDA AC. Muscular responses to exercise and training. In: Garrett Jr WE, Kirkendall DT, editors. *Exercise and Sport Science*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

STARON RS, MALICKY ES, LEONARDI MJ, FALKEL JE, HAGERMAN FC, DUDLEY GA. Muscle hypertrophy and fast fiber type conversions in heavy resistance-trained women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;60(1):71-9.

SUZUKI M, KATAMINE S, TATSUMI S. Exercise-induced enhancement of lipid peroxide metabolism in tissues and their transference into the brain in rat. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1983 Apr;29(2):141-51.

TARNOPOLSKY MA, MACDOUGALL JD, ATKINSON SA. Influence of protein intake and training status on nitrogen balance and lean body mass. *J Appl Physiol*. 1988;64:187-93.

TARNOPOLSKY MA, ATKINSON SA, MACDOUGALL JD, CHESLEY A, PHILLIPS S, SCHWARCZ HP. Evaluation of protein requirements for trained strength athletes. *J Appl Physiol*. 1992 Nov;73(5):1986-95.

TESCH, P.A. Short- and long- term histochemical and biochemical adaptations in muscle. In: Komi P, editor. *Strength and Power in Sport*. Oxford: Blackwell; 1992.

TONKONAGI M, SAHLIN K. Physical exercise and mitochondrial function in human skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2002 Jul;30(3):129-37

TULLSON PC, TERJUNG RL. Adenine nucleotide metabolism in contracting skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 1991;19:507-37.

VAN DER VUSEE GJ, GLATZ JF, VAN NIEUWENHOVEN FA, RENEMAN RS, BASSINGTHWAIGHTE JB. Transport of long-chain fatty acid across the muscular endothelium. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Plenum Press; 1998.

VESSBY B, ANDERSSON A, SJÖDIN A. Training induced changes in the fatty acid composition of skeletal muscle lipids: functional aspects. In:

Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Plenum Press; 1998.

VIINIKKA L, VUORI J, YLIKORKALA O. Lipid peroxides, prostacyclin, and thromboxane A2 in runners during acute exercise. Med Sci Sports Exerc. 1984 Jun;16(3):275-7.

VIRU A. Early Contributions of Russian stress and Exercise Physiologists. J Applied Physiol. 2002; 92:1378-82.

VOET D, VOET JG, PRATT CW. Fundamentos de bioquímica. Porto Alegre: Artmed; 2002.

VOLEK JS, DUNCAN ND, MAZZETTI SA, STARON RS, PUTUKIAN M, GÓMEZ AL, et al. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. Med Sci Sports Exerc. 1999 Aug;31(8):1147-56.

WASSERMAN DH, HALSETH AE. An overview of muscle glucose uptake during exercise: sites of regulation. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes. Advances in experimental medicine and biology. New York: Plenum Press, 1998.

WASSERMAN K. Anaerobiosis, lactate, and gas exchange during exercise: the issue. Fed Proc. 1986a Dec;45(13):2904-9.

WASSERMAN K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. Adv Cardiol. 1986b;35:1-23.

WELLE S, THORNTON CA. High-protein meals do not enhance myofibrillar synthesis after resistance exercise in 62- to 75-yr-old men and women. Am J Physiol. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Apr;274(4 Pt 1):E677-83.

WILDER WW. Intramuscular mechanisms regulating fatty acid

oxidation during exercise. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, Saltin B, editors. *Skeletal Muscle Metabolism in Exercise and Diabetes*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Plenum Press; 1998.

WILKERSON JE, BATTERTON DL, HORVATH SM. Exercise induced changes in blood ammonia levels in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1977 Dec 22;37(4):255-63.

WILLIAMS C. Metabolic aspects of endurance exercise. *World Rev Nutr Diet*. 2001;90:55-72.

WILLIS WT, BROOKS GA, HENDERSON SA, DALLMAN PR. Effects of iron deficiency and training on mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1987 Jun;62(6):2442-6.

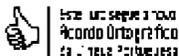
WINDER WW, TERJUNG RL, BALDWIN KM, HOLLOSZY JO. The effect of exercise on AMP deaminase and adenylsuccinase in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1974 Dec;227(6):1411-4.

WOLFE RW. Protein supplements and exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:551-57S.

YAGI K. Lipid peroxides and exercise. *Med Sport Sci*. 1992;37:40-2.

SOBRE A VERSÃO DIGITAL

1ª edição: 2014



EQUIPE DE REALIZAÇÃO

Assistência editorial

Liris Tribuzzi

Assessoria editorial

Maria Aparecida F. M. Bussolotti

Edição de texto

Gerson Silva (Supervisão de revisão)

Ana Luiza Couto (Preparação do original e copidesque)

Felipe Freires Carvalho, Regiane Monteiro Pimentel Barboza, Roberta Heringer de Souza Villar e Fernanda Fonseca (Revisão)

Editoração eletrônica

Márcio Maia (Projeto gráfico e diagramação)

Évelin Kovaliauskas Custódia (Capa)

Ricardo Howards (Ilustrações)

Fotografia

Jim Parkin, Sebastian Tomus, Masekesam e Sebastian Kaulitzki | shutterstock (Fotos de capa)