

USP CONFIRMA EFICÁCIA DOS BCAAs

Síntese da revisão científica* **Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico**

Marcelo Macedo Rogero, Julio Tirapegui

departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 44, n. 4, out./dez., 2008

*Por Dr. Euclésio Bragança, médico nutrólogo e presidente da ABENUTRI – Associação Brasileira das Empresas de Produtos Nutricionais

Os aminoácidos de cadeia ramificada, ACR, equivalem a cerca de 35% dos aminoácidos essenciais contidos nas proteínas musculares. Considerando que a massa muscular em humanos é cerca de 40-45% da massa corporal total, temos que os ACR estão presentes em quantidades significativas nas proteínas musculares. (Marchini ET AL., 1998; Wagenmakers, 1998).

Tais aminoácidos, ACR – em especial a Leucina – participam ativamente do anabolismo protéico. Também podem atenuar a perda de massa magra muscular, bem como pode favorecer o processo de cicatrização e melhorar o balanço nitrogenado (protéico) muscular em indivíduos idosos. (Shimomura *et al.*, 2006a; Tom, Nair, 2006).

MUSCULACAO, BALANCO NITROGENADO (PROTEICO) MUSCULAR E AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Conforme Rogero e Tirapegui, 2008, citando Rennie, Tipton, 2000, a hipertrofia muscular ocorre a partir do saldo de síntese de proteínas, ou seja, quando a síntese protéica muscular excede a degradação protéica muscular. O exercício, treinamento de força especialmente, exerce profundo efeito sobre o metabolismo protéico muscular resultando em crescimento dos músculos. Assim os efeitos complementares do exercício de força com diferentes estratégias nutricionais devem ser levados em conta na investigação do metabolismo protéico muscular. Nessa consideração a ingestão de aminoácidos isoladamente aumenta a taxa de anabolismo protéico muscular, e a combinação de exercício de musculação com maior disponibilidade de aminoácidos mostrou ser potente mecanismo para dar início a esta síntese.

Tanto o consumo de um hidrolisado protéico quanto o de uma mistura de aminoácidos pós treino de força tem efeito positivo na síntese protéica muscular levando a um balanço nitrogenado positivo, cujo mecanismo, entre diferentes teorias, pode ser explicado como maior disponibilidade de aminoácidos levando a um maior transporte dos mesmos em direção ao interior da célula muscular, o explica o anabolismo protéico. (Tipton ET AL., 2004, Miller ET AL., 2003). Há uma possibilidade que, dentre os ACR, a leucina possa, isoladamente, ser responsável por esse mecanismo. Em relação a leucina isso se verificou com o incremento da massa muscular seguido de um programa de treinamento de força de 6 semanas. O consumo de leucina promove o incremento da fosforilação de proteínas que compõem a regulação de síntese protéicas muscular (Blomstrand *et al.*, 2006; Kimball, Jefferson, 2006a; Norton, Layman, 2006; Anthony *et al.*, 2000). Ainda segundo Rogero e Tirapegui “Koopman *et al.* (2005) verificaram que a adição de leucina em bebida contendo hidrolisado protéico e carboidratos promoveu maior estimulação da síntese protéica corporal total após a realização de uma sessão de exercício de força quando comparada à ingestão de carboidrato ou de carboidrato com hidrolisado protéico. Além disso, a ingestão

combinada de carboidrato, hidrolisado protéico e leucina aumentou a síntese protéica muscular em relação à ingestão isolada de carboidrato. Os resultados desse estudo indicam que a adição de leucina na forma livre em combinação com proteínas e carboidratos representa uma estratégia efetiva na promoção do anabolismo protéico muscular pós-exercício de força.”

Lesão muscular induzida pelo exercício físico e aminoácidos de cadeia ramificada

Shimomura *et al.* (2006a) investigaram em doze mulheres saudáveis os efeitos da suplementação com ACR sobre a dor muscular de início tardio (DMIT) e a fadiga muscular induzidas pelo exercício. A composição das soluções testes utilizadas foi: (i) solução ACR (200 mL) que continha 5,5 g de ACR (isoleucina:leucina:valina = 1:2,3:1,2); e (ii) solução placebo (200 mL) contendo 5,5 g de dextrina em substituição aos ACR. Na manhã do exercício físico, os indivíduos ingeriram a solução de ACR (0,1 g/kg de peso) ou a solução de dextrina (0,1 g/kg de peso) 15 minutos antes do exercício de agachamento, que consistiu em 7 séries, de 20 agachamentos/ série, com 3 minutos de intervalo entre cada série. Durante cada série, os agachamentos foram realizados a cada 2 segundos. A dor muscular foi maior nos 2º e 3º dias no grupo placebo, indicando a ocorrência de DMIT. Contudo, apesar da DMIT também ter ocorrido no grupo suplementado com ACR, o pico de dor ocorreu apenas no 2º dia e foi significativamente menor em relação àquele observado no grupo controle. A DMIT entre o 3º e o 5º dias foi também significativamente menor no grupo ACR em comparação ao grupo placebo. Portanto, os resultados obtidos nesse estudo demonstram que a ingestão de 5 g de ACR previamente ao exercício físico pode reduzir a DMIT e a fadiga muscular por diversos dias pós-exercício. Dentre os possíveis mecanismos relacionados a esses resultados destacam-se a possibilidade dos ACR atenuarem a degradação protéica pós-exercício e o fato da leucina poder estimular a síntese protéica muscular. Em outro estudo (Coombes, Mcnaughton, 2000) foi avaliado o efeito da suplementação com ACR sobre a concentração sérica de creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH) – parâmetros indicativos de lesão muscular – após a realização de exercício prolongado. Para tanto, 16 homens foram distribuídos em dois grupos, sendo um grupo suplementado com 12 g de ACR por dia, durante 14 dias, juntamente com a dieta normal, e um grupo controle (dieta normal apenas). O teste de exercício físico foi realizado no 7º dia do estudo e consistiu de exercício de ciclismo realizado em ciclo ergômetro, em intensidade de aproximadamente 70% VO₂max. As amostras de sangue foram coletadas uma semana antes do teste (ciclismo) e 1, 2, 3 e 4 horas, 1, 3, 5 e 7 dias após o exercício. Os valores basais de CK e LDH não diferiram entre os grupos 7 dias previamente ao teste. Contudo, verificou-se significativo aumento entre os valores pré-exercício e pós-exercício para LDH e CK até 5 dias após o exercício. Cabe ressaltar que a suplementação com ACR, significativamente, reduziu essa alteração na concentração de LDH entre 2 h e 5 dias pós-exercício e de CK entre 4 h e 5 dias pós-exercício, o que indica que a suplementação com ACR pode reduzir a lesão muscular associada com o exercício de *endurance*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação com ACR estimula o processo de tradução de RNA mensageiros específicos no tecido muscular durante o período de recuperação pós-exercício de força; contudo, há escassez de correspondentes estudos sobre o efeito da suplementação com ACR em humanos submetidos a exercícios de *endurance*. Não existem evidências comprovando o efeito dos ACR no aumento da performance em indivíduos engajados em exercícios de *endurance*, todavia, essa intervenção nutricional pode atenuar a lesão muscular induzida pelo exercício. Além disso, estudos são necessários para elucidar qual o mecanismo de ação da suplementação com ACR sobre a imunocompetência de atletas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTHONY, J.C.; ANTHONY, T.G.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J. Nutr.*, v.131, n.3, p.856S-860S, 2001.

ANTHONY, J.C.; LANG, C.H.; CROZIER, S.J.; ANTHONY, T.G.; MACLEAN, D.A.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Contribution of insulin to the translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.282, n.5, p.E1092-E1101, 2002a.

ANTHONY, J.C.; REITER, A.K.; ANTHONY, T.G.; CROZIER, S.J.; LANG, C.H.; MACLEAN, D.A. KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Orally administered leucine enhances protein synthesis in skeletal muscle of diabetic rats in the absence of increases in 4EBP1 or S6K1 phosphorylation. *Diabetes*, v.51, n.4, p.928-936, 2002b.

ANTHONY, J.C.; YOSHIZAWA, F.; ANTHONY, T.G.; VARY, T.C.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J. Nutr.*, v.130, n.10, p.2413-2419, 2000. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico 573

BASSIT, R.A.; SAWADA, L.A.; BACURAU, R.F.; NAVARRO, F.; COSTA ROSA, L.F. The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.32, n.7, p.1214-1219, 2000.

BLOMSTRAND, E. A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. *J. Nutr.*, v.136, n.2, p.544S- 547S, 2006.

BLOMSTRAND, E.; ELIASSON, J.; KARLSSON, H.K.; KOHNKE, R. Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. *J. Nutr.*, v.136, p.269S-273S, 2006.

BOLSTER, D.R.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *Proc. Nutr. Soc.*, v.63, n.2, p.351-356, 2004.

BRODY, T. *Nutritional biochemistry*. 2. ed. San Diego: Academic Press, 1999, 658p. BROSANAN, J.T.; BROSANAN, M.E. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J. Nutr.*, v.136, p.207S-211S, 2006.

CALDERS, P.; MATTHYS, D.; DERAIVE, W. Effect of branched-chain amino acids (BCAA), glucose, and glucose plus BCAA on endurance performance in rats. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.31, n.4, p.583-587, 1999.

COOMBES, J.S.; MCNAUGHTON, L.R. Effects of branched-chain amino acid supplementation on serum creatine kinase and lactate dehydrogenase after prolonged exercise. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, v.40, n.3, p.240- 246, 2000.

CROZIER, S.J.; KIMBALL, S.R.; EMMERT, S.W.; ANTHONY, J.C.; JEFFERSON, L.S. Oral leucine administration stimulates protein synthesis in rat skeletal muscle. *J. Nutr.*, v.135, n.3, p.376-382, 2005.

CYNOBER, L.; HARRIS, R.A. Symposium on branchedchain amino acids: conference summary. *J. Nutr.*, v.136, p.333S-336S, 2006.

DAVIS, J.M.; ALDERSON, N.L.; WELSH, R.S. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.72, p.573S-578S, 2000.

DAVIS, J.M.; WELSH, R.S.; DE VOLVE, K.L.; ALDERSON, N.A. Effects of branched-chain amino acids and carbohydrate on fatigue during intermittent, high-intensity running. *Int. J. Sports Med.*, v.20, n.5, p.309-314, 1999.

DECOMBAZ, J.; REINHARDT, P.; ANANTHARAMAN, K.; VON GLUTZ, G.; POORTMANS, J.R. Biochemical changes in a 100 km run: free amino acids, urea, and creatinine. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, v.41, n.1, p.61-72, 1979.

DELDICQUE, L.; THEISEN, D.; FRANCAUX, M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.94, n.1-2, p.1-10, 2005.

FERNSTROM, J.D.; FERNSTROM, M.H. Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *J. Nutr.*, v.136, n.2, p.553S-559S, 2006.

GARLICK, P.J.; GRANT, I. Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *Biochem. J.*, v.254, n.2, p.579-584, 1998.

HARPER, A.E.; MILLER, R.H.; BLOCK, K.P. Branchedchain amino acid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.*, v.4, p.409-454, 1984.

HARRIS, R.A.; JOSHI, M.; JEOUNG, N.H. Mechanisms responsible for regulation of branched-chain amino acid catabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.313, n.2, p.391-396, 2004.

HARRIS, R.A.; JOSHI, M.; JEOUNG, N.H.; OBAYASHI, M. Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism. *J. Nutr.*, v.135, p.1527S-1530S, 2005.

HOUSTON, M.E. Gaining weight: the scientific basis of increasing skeletal muscle mass. *Can. J. Appl. Physiol.*, v.24, n.4, p.305-316, 1999.

HUTSON, S.M.; SWEATT, A.J.; LANOUE, K.F. Branchedchain amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. *J. Nutr.*, v.135, p.1557S-1564S, 2005.

KARLSSON, H.K.; NILSSON, P.A.; NILSSON, J.; CHIBALIN, A.V.; ZIERATH, J.R.; BLOMSTRAND, E. Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.287, n.1, p.E1-E7, 2004. M.M. Rogero, J. Tirapegui 574

KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.83, n.2, p.500S-507S, 2006a.

KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J. Nutr.*, v.136, p.227S-231S, 2006b.

KOOPMAN, R.; WAGENMAKERS, A.J.; MANDERS, R.J.; ZORENC, A.H.; SENDEN, J.M.; GORSELINK, M.; KEIZER, H.A.; VAN LOON, L.J. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.288, n.4, p.E645-E653, 2005.

KRZYWKOWSKI, K.; PETERSEN, E.W.; OSTROWSKI, K.; AMSTER, H.L.; BOZA, J.; KRISTENSEN, J.H.; PEDERSEN, B.K. Effect of glutamine supplementation and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J. Appl. Physiol.*, v.91, p.832-838, 2001a.

KRZYWKOWSKI, K.; PETERSEN, E.W.; OSTROWSKI, K.; KRISTENSEN, J.H.; BOZA, J.; PEDERSEN, B.K. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, v.281, p.C1259-C1265, 2001b.

LI, J.B.; JEFFERSON, L.S. Influence of amino acid availability on protein turnover in perfused skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta.*, v.544, n.2, p.351-359, 1978.

MARCHINI, J.S.; MORIGUTI, J.C.; PADOVAN, G.J.; NONINO, C.B.; VIANNA, S.M.L.; OLIVEIRA, J.E.D. Métodos atuais de investigação do metabolismo protéico: Aspectos básicos e estudos experimentais e clínicos. *Medicina*, v.31, n.1, p.22-30, 1998.

MCKENZIE, S.; PHILLIPS, S.M.; CARTER, S.L.; LOWTHER, S.; GIBALA, M.J.; TARNOPOLSKY, M.A. Endurance exercise training attenuates leucine oxidation and BCOAD activation during exercise in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.278, n.4, p.E580-E587, 2000.

MERO, A. Leucine supplementation and intensive training. *Sports Med.*, v.27, n.6, p.347-358, 1999.

MILLER, S.L.; TIPTON, K.D.; CHINKES, D.L.; WOLF, S.E.; WOLFE, R.R. Independent and combined effects of amino acid and glucose after resistance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.35, n.3, p.449-455, 2003.

MITTLEMAN, K.D.; RICCI, M.R.; BAILEY, S.P. Branched-chain amino acids prolong exercise during heat stress in men and women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.30, n.1, p.83-91, 1998.

NIELSEN, B.; SAVARD, G.; RICHTER, E.A.; HARGREAVES, M.; SALTIN, B. Muscle blood flow and muscle metabolism during exercise and heat stress. *J. Appl. Physiol.*, v.69, n.3, p.1040-1046, 1990.

NIEMAN, D.C.; PEDERSEN, B.K. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med.*, v.27, n.2, p.73-80, 1999.

NORTON, L.E.; LAYMAN, D.K. Leucine regulates translation initiation of protein synthesis in skeletal muscle after exercise. *J. Nutr.*, v.136, n.2, p.533S-537S, 2006.

PARRY-BILLINGS, M.; BUDGETT, R.; KOUTEDAKIS, Y.; BLOMSTRAND, E.; BROOKS, S.; WILLIAMS, C.; CALDER, P.C.; PILLING, S.; BAIGRIE, R.; NEWSHOLME, E.A. Plasma amino acid concentration in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med. Sci. Sport. Exerc.*, v.24, n.12, p.1353-1358, 1992.

RENNIE, M.J.; EDWARDS, R.H.T.; KRYWAWYCH, S.; DAVIES, C.T.; HALLIDAY, D.; WATERLOW, J.C.; MILLWARD, D.J. Effect of exercise on protein turnover in man. *Clin. Sci.*, v.61, n.5, p.627-639, 1981.

RENNIE, M.J.; TIPTON, K.D. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annu. Rev. Nutr.*, v.20, p.457-483, 2000.

ROGERO, M.M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, v.36, n.2, p.201-212, 2000.

ROGERO, M.M.; TIRAPEGUI, J.; PEDROSA, R.G.; CASTRO, I.A.; PIRES, I.S. Effect of alanyl-glutamine supplementation on plasma and tissue glutamine concentrations in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition*, v.22, n.5, p.564-571, 2006. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico 575

SAVARD, G.K.; NEILSEN, B.; LASZCZYNSKA, I.; LARSEN, B.E.; SALTIN, B. Muscle blood flow is not reduced in humans during moderate exercise and heat stress. *J. Appl. Physiol.*, v.64, n.2, p.649-657, 1988.

SHAH, O.J.; ANTHONY, J.C.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. 4E-BP1 and S6K1: translational integration sites for nutritional and hormonal information in muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.279, n.4, p.E715-E729, 2000.

SHIMOMURA, Y.; FUJII, H.; SUZUKI, M.; MURAKAMI, T.; FUJITSUKA, N.; NAKAI, N. Branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex in rat skeletal muscle: regulation of the activity and gene expression by nutrition and physical exercise. *J. Nutr.*, v.125, n. p.1762S-1765S, 1995.

SHIMOMURA, Y.; HARRIS, R.A. Metabolism and physiological function of branched-chain amino acids: discussion of session 1. *J. Nutr.*, v.136, n. p.232S-233S, 2006.

SHIMOMURA, Y.; HONDA, T.; SHIRAKI, M.; MURAKAMI, T.; SATO, J.; KOBAYASHI, H.; MAWATARI, K.; OBAYASHI, M.; HARRIS, R.A. Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. *J. Nutr.*, v.136, n. p.250S-253S, 2006b.

SHIMOMURA, Y.; MURAKAMI, T.; NAKAI, N.; NAGASAKI, M.; HARRIS, R.A. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *J. Nutr.*, v.134, n. p.1583S-1587S, 2004.

SHIMOMURA, Y.; OBAYASHI, M.; MURAKAMI, T.; HARRIS, R.A. Regulation of branched-chain amino acid catabolism: nutritional and hormonal regulation of activity and expression of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, v.4, n.5, p.419-423, 2001.

SHIMOMURA, Y.; YAMAMOTO, Y.; BAJOTTO, G.; SATO, J.; MURAKAMI, T.; SHIMOMURA, N.; KOBAYASHI, H.; MAWATARI, K. Nutraceutical effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle. *J. Nutr.*, v.136, n.2, p.529S-532S, 2006a.

SHIRAKI, M.; SHIMOMURA, Y.; MIWA, Y.; FUKUSHIMA, H.; MURAKAMI, T.; TAMURA, T.; MORIWAKI, H. Activation of hepatic branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex by tumor necrosis factor-alpha in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.328, n.4, p.973-978, 2005.

TARNOPOLSKY, M. Protein requirements for endurance athletes. *Nutrition*, v.20, n.7-8, p.662-668, 2004.

TIPTON, K.D.; ELLIOTT, T.A.; CREE, M.G.; WOLF, S.E.; SANFORD, A.P.; WOLFE, R.R. Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.36, n.12, p.2073-2081, 2004.

TIPTON, K.D.; WOLFE, R.R. Protein and amino acids for athletes. *J. Sports Sci.*, v.22, n.1, p.65-79, 2004. TOM, A.; NAIR, K.S. Assessment of branched-chain amino acid status and potential for biomarkers. *J. Nutr.*, v.136, n. p.324S-330S, 2006.

TORRES, N.; LOPEZ, G.; DE SANTIAGO, S.; HUTSON, S.M.; TOVAR, A.R. Dietary protein level regulates expression of the mitochondrial branched-chain aminotransferase in rats. *J. Nutr.*, v.128, n.8, p.1368-1375, 1998.

VAN HALL, G.; RAAJMAKERS, J.S.; SARIS, W.H.; WAGENMAKERS, A.J. Ingestion of branched-chain amino acids and tryptophan during sustained exercise in man: failure to affect performance. *J. Physiol.*, v.486, n. p.789-794, 1995.

WAGENMAKERS, A.J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, v.26, n. p.287-314, 1998.

WATSON, P.; SHIRREFFS, S.M.; MAUGHAN, R.J. The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment. *Eur. J. Appl. Physiol.*, v.93, n.3, p.306-314, 2004.

XU, M.; NAGASAKI, M.; OBAYASHI, M.; SATO, Y.; TAMURA, T.; SHIMOMURA, Y. Mechanism of activation of branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex by exercise. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.287, n.3, p.752-756, 2001.