

# Nutrição e Bioquímica do exercício

Edilamar Menezes de OLIVEIRA\*  
Paulo Rizzo RAMIRES\*  
Antonio Herbert LANCHÁ JUNIOR\*

\* Escola de Educação  
Física e Esporte da  
USP

A nutrição e a bioquímica se apresentam como duas áreas do conhecimento com grande interface. A nutrição aplicada à atividade motora teve seu primeiro congresso internacional e foi identificada como área do conhecimento em 1990, em congresso realizado pela Nutrition Society (Publicado no *American Journal*

*of Clinical Nutrition*), na Grécia, já a bioquímica aplicada ao exercício teve seu primeiro congresso realizado na Bélgica em 1968 e coordenado pelo Research Group on the Biochemistry of Exercise que teve como consequência a publicação no formato de um livro que continua até os dias de hoje.

## Nutrição e exercício

No congresso da Nutrition Society em 1990, recebeu destaque a apresentação de SINGH (1992) que definiu como população a ser investigada pela nutrição aplicada à atividade motora dois grupos específicos: os indivíduos comuns, praticantes de atividade física regular que apresentam o objetivo de saúde e/ou estético; e os indivíduos que objetivam o desempenho, conceitualmente definidos como atletas.

Recentemente, LANCHÁ JUNIOR (1999) diferenciou essa população em três grupos, sendo: os indivíduos comuns, os atletas (igualmente aos descritos por SINGH) e além desses os portadores de doenças, que teriam uma abordagem distinta dos outros dois.

Dessa forma, a investigação científica em nutrição aplicada a atividade motora acaba

permeando esses três grupos, porém sempre com uma concentração maior em um.

Historicamente, as pesquisas envolvendo nutrição e atividade motora no Brasil, tiveram início na Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFEUSP) muito antes da caracterização da área e da existência de laboratório. O Prof.Dr. Sérgio Miguel Zucas foi o idealizador desta área e teve ação determinante na formação de diversos pesquisadores que teriam, posteriormente, envolvimento com ensino na EEFEUSP. Dentre eles podemos destacar o Prof.Dr. Rubens Lombardi Rodrigues e Prof.Dr. Eduardo Kokubun.

Estes pioneiros enfatizaram as investigações sobre metabolismo, deficiência de nutrientes e desempenho que perduram até hoje.

## Nutrição, obesidade e atividade física

A obesidade já é considerada uma epidemia mundial, não respeitando o estado de desenvolvimento dos países. Com isso, diversos estudos envolvendo atividade física e controle nutricional são desenvolvidos, gerando contradições a respeito da abordagem a ser dada em tal situação (PEREIRA, FRANCISCHI, KLOPFER, SAWADA, SANTOS, VIEIRA, CAMPOS & LANCHÁ JUNIOR, 1999). A atividade física favorece a perda de gordura

corporal na medida em que determina balanço energético negativo sem necessariamente impor grande restrição alimentar. Dados obtidos em nosso Laboratório demonstram que a população obesa brasileira apresenta grande consumo de gordura e proteína na dieta, com restrição ao consumo de carboidratos (FRANCISCHI, KLOPFER, PEREIRA, CAMPOS, SAWADA, SANTOS, VIEIRA & LANCHÁ JUNIOR,

1999). Além disso, observamos que a obesidade, no Brasil, ocorre nas mulheres estudadas em nosso Laboratório por volta dos 19 anos de idade, o que evidencia a pouca possibilidade da mesma ser de origem genética (SCAGLIUSI, POLACOW, ARTIOLI, BENATTI & LANCHÁ JUNIOR, 2003). Esses fatos demonstram a importância da atividade física e da reeducação nutricional para prevenir as conseqüências da obesidade mantida, como a resistência periférica à ação da insulina - diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, etc.

A pergunta que surge no tocante a atividade destinada à população obesa gira em torno da atividade de resistência, como a caminhada, que garante grande utilização de lipídeos como fonte de energia, auxiliando a redução da adiposidade no organismo. Já a atividade contra-resistência, na qual o trabalho com sobrecarga favorece o aumento da massa muscular, poderia garantir

maior gasto energético pelo aumento da massa magra e, conseqüentemente, determinar maior gasto calórico.

Com o intuito de avaliar qual intervenção seria mais indicada para esse fim, desenvolvemos estudo comparando essas intervenções (FRANCISCHI et al., 1999). De modo oposto ao que idealizamos, a atividade mais efetiva na redução da gordura corporal foi a mantida ao redor de 60% do consumo máximo de oxigênio por três dias na semana, por quatro semanas.

Outro dado bastante importante obtido em nosso Laboratório foi que sem o controle nutricional, a população obesa tende a realizar aumento do consumo de calorias de forma compensatória. Assim, o possível efeito redutor da adiposidade imposto pela atividade física somente é perceptível com a intervenção nutricional.

## **Metabolismo de aminoácidos e resistência periférica a insulina**

Como descrito acima, a população obesa apresenta como padrão alimentar maior ingestão de lipídeos na dieta com comprometimento da ingestão de carboidratos. Esse fato foi decorrente de uma cultura estabelecida de que seriam os alimentos fonte de carboidratos os responsáveis pela determinação da gordura corporal. De fato, os alimentos que apresentam grande concentração de carboidratos determinam elevação da concentração de glicose e, conseqüentemente, de insulina. Essa, por sua vez, atua no adipócito como inibidora da lipólise. É evidente que isso interfere na concentração de gordura corporal, mas está longe de ser o responsável pela adiposidade excessiva apresentada pelo obeso.

A baixa ingestão de carboidratos na dieta do obeso impõe ao organismo algumas adaptações no sentido de preservar a manutenção da glicemia para regiões de consumo prioritário desse nutriente, como as células do sistema nervoso central.

O substrato energético mais susceptível a conversão à glicose são os aminoácidos, que podem ser oriundos da ingestão alimentar ou do catabolismo do organismo.

Recentemente, verificamos que a ingestão de aminoácidos suplementados na dieta de ratos (aspartato e asparagina 45 mg cada) determina quadro de resistência periférica à ação da insulina na

captação de glicose (RPICG), alterando a secreção de insulina e reduzindo as concentrações de glicogênio muscular (COSTA, SAWADA, MARQUEZI & LANCHÁ JUNIOR, 1999; LANCHÁ JUNIOR, 1996, 1997; LANCHÁ JUNIOR, HAN, HANSEN & HOLLOSKY, 1995; SAWADA, COSTA, MARQUEZI & LANCHÁ JUNIOR, 1999; PEREIRA & LANCHÁ JUNIOR, 2004).

O modelo responsável pela RPICG, imposto pela suplementação de aminoácidos, coincide com o proposto em 1991 por Marshall. Segundo TRAXINGER e MARSHALL (1989), a RPICG pode ser induzida no músculo pelo aumento da disponibilidade de glutamina (aminoácido produzido pelo metabolismo aeróbio muscular) e glicose. Esses nutrientes seriam, então, convertidos a glicosamina (metabólito oriundo da condensação de frutose com um grupamento amínico da glutamina) que induziria menor sinalização intracelular da ação da insulina, resultando na RPICG.

Dessa forma, o obeso, ao comprometer a ingestão alimentar de fontes de carboidratos, favoreceria maior processamento de aminoácidos. Isso por sua vez, levaria a maior síntese de glicosamina e a instalação da RPICG (PEREIRA & LANCHÁ JUNIOR, 2004).

## Estudos relacionando suplementação de aminoácidos e ultra-estrutura celular e desempenho

Como descrito acima, a suplementação de aminoácidos promove alteração da capacidade de captação de glicose, modulando o metabolismo dos carboidratos. A interface entre metabolismo de aminoácidos e os outros nutrientes é muito grande, porém poucas investigações científicas ocorreram nesse sentido.

LANCHA JUNIOR et al. (1995) e MARQUEZI, ROSCHEL, COSTA, SAWADA e LANCHA JUNIOR (2003) demonstraram que a suplementação de aspartato, asparagina e carnitina (45 mg, 45 mg e 90 mg, respectivamente) promove maior tempo de tolerância ao esforço em ratos submetidos a natação.

Os estudos realizados com esses suplementos obrigatoriamente passam pelo modelo experimental (experimental, no texto, representa estudo com animais, no caso, ratos albinos Wistar) anteriormente à sua avaliação em humanos, pois sendo grande parte dos nutrientes substâncias bio-ativas, ou seja, que produzem respostas biológicas (bioquímicas, celulares, fisiológicas) não devem ser inicialmente usadas em humanos devido ao comprometimento funcional, além das limitações de investigação celular.

A confirmação das afirmações acima foi obtida nos trabalhos de LANCHA JUNIOR, SANTOS,

PALANCH e CURI (1997), que encontraram alteração da ultra-estrutura celular muscular de ratos suplementados com os mesmos aminoácidos acima citados, na mesma dosagem. Das principais alterações destacam-se as modificações mitocôndrias (tamanho e forma), e a destruição da linha Z.

Mantendo, então, o modelo experimental na investigação do desempenho, recentemente, MARQUEZI, COSTA, SAWADA e LANCHA JUNIOR (1999) demonstraram que os aminoácidos aspartato e asparagina podem promover maior fluxo de NADH do sarcoplasma para o interior mitocondrial via sistema de lançadeira aspartato-malato. Esse sistema possui a capacidade de transferir elétrons para a mitocôndria sem promover aumento nas concentrações de lactato.

Como consequência dessa menor concentração de lactato, os animais suplementados apresentaram maior tempo de resistência ao esforço em atividade intensa (supra-limiar metabólico).

Assim, a suplementação de aminoácidos parece modular a capacidade de tolerância ao esforço moderado e intenso, porém apresenta consequências como as modificações ultra-estruturais e indução do quadro de RPICG.

## Questionamentos pendentes

1. A intensidade da atividade física, sua duração e frequência na redução da adiposidade e qual a região (intra-abdominal ou subcutânea) mais afetada com e sem a intervenção nutricional.
2. A suplementação de creatina modula as concentrações de lactato plasmático.
3. Efeito de a frequência alimentar e da composição de macro-nutrientes no desenvolvimento da obesidade.
4. Efeito da dieta rica em lipídeos no desenvolvimento de obesidade e possível efeito sobre a ultra-estrutura muscular.
5. Suplementação de aminoácidos e desempenho favorecido ou prejudicado?

## Exercício e estresse oxidativo cardiovascular

Há muito tempo o metabolismo do oxigênio molecular tem sido estudado nas áreas de ciências do exercício físico, tendo como foco principal a análise das vias de oxidação de substratos para o fornecimento de energia para o processo de contração/relaxamento dos músculos esquelético e cardíaco, função indispensável para a vida celular e

o movimento corporal. Destacam-se as investigações sobre os mecanismos de captação pulmonar, transporte sanguíneo e utilização celular do oxigênio.

Nas células, o oxigênio molecular não reage diretamente com os substratos. No entanto, ele é transportado até as mitocôndrias, onde tem o papel fundamental de receber os íons hidrogênio (H<sup>+</sup>) e

os elétrons (sofrer redução) extraídos dos substratos (que são oxidados), por meio de diferentes reações enzimáticas. Estas reações de oxidação e redução (redox) ocorrem simultaneamente nas células e estão acopladas de tal maneira que possibilitam uma transferência eficiente e controlada de parte da energia armazenada nas ligações químicas dos substratos para o trifosfato de adenosina (ATP), que quando hidrolisado transfere energia para que ocorram as diversas funções celulares (NEWSHOLME & LEECH, 1994).

A idéia de que o oxigênio pode formar radicais livres e ter efeito tóxico é bastante antiga. Mas, somente no final da década de 60 é que se propôs que os organismos também produzem radicais livres endógenos, uma vez que estes apresentam um complexo enzimático capaz de eliminar ânions superóxidos, chamado de enzima antioxidante superóxido desmutase (FRIDOVICH, 1995).

Um radical livre é definido como qualquer espécie química que apresenta um ou mais elétrons não pareados, isto é, um elétron que ocupa sozinho um orbital atômico ou molecular (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1996). Os radicais livres podem ser formados quando um não radical perde um elétron ou quando este não radical ganha um elétron. Na sua maioria, os radicais livres são muito instáveis (reativos) e de meia-vida bastante curta, tornando-os potentes oxidantes.

O oxigênio molecular é indispensável à vida da maioria dos organismos. Entretanto, considerando as características químicas e as vias metabólicas de sua utilização, podem ocorrer algumas reações que resultam em efeitos deletérios à própria vida. Este aspecto deletério não é devido ao oxigênio molecular "per se", pois este tem baixa reatividade e não é o causador direto de lesões oxidativas. Entretanto, os produtos intermediários de seu metabolismo, conhecidos como espécies reativas de oxigênio (EROs), estão envolvidos em diversos tipos de eventos oxidativos nas células, ocasionando a oxidação de estruturas celulares importantes como membranas, proteínas e mesmo ácidos desoxirribonucleicos (DNA), e assim causar disfunção celular (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1996). Além das EROs, muitos outros tipos de radicais livres existem em sistemas "in vitro" e "in vivo". Entretanto, no presente artigo abordaremos alguns efeitos das EROs no organismo.

Durante o processo de oxidação celular, grande parte do oxigênio consumido é reduzido a água, mas cerca de 2 a 5% deste oxigênio pode sofrer redução univalente sequencial e formar ânions superóxidos ( $O_2^{\cdot-}$ ), peróxido de oxigênio ( $H_2O_2$ ) e radical

hidroxila ( $OH^{\cdot}$ ) (ALESSIO, 1993). Nem todas as EROs são um radical livre, nem por isso elas deixam de ser muito reativas ou precursoras de outra espécie de radical, como é o caso do peróxido de hidrogênio, que pode ser precursor do radical hidroxila, o qual é bastante reativo e causador de peroxidação lipídica de membranas, inativação de sistemas enzimáticos e quebra de ligações protéicas e de DNA (NEWSHOLME & LEECH, 1994).

Além das mitocôndrias, as EROs e outros tipos de radicais livres também são produzidos por diferentes sítios celulares e vias metabólicas, tais como os peroxisomos e os sistemas enzimáticos xantina oxidase (XO), nicotinamida dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH oxidase) e óxido nítrico sintase (NOs). Entretanto, a quantidade de EROs produzida por estas vias e o papel desta produção na função celular ainda não estão completamente esclarecidos (YU, 1994).

Considerando o aspecto deletério das EROs sobre o organismo, podemos observar que tanto as células quanto o meio intracelular possuem inúmeros elementos com função antioxidante, que visam proteger as células. Por definição, um antioxidante é qualquer substância presente em baixa concentração dentro da célula, comparado com os outros elementos oxidáveis, mas que é capaz de atrasar ou inibir expressivamente a oxidação destes elementos (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1996). Resumidamente, um antioxidante deixa-se oxidar, formando um radical menos reativo e de mais fácil reciclagem.

O sistema de defesa antioxidante de um organismo é bastante complexo e ainda não totalmente conhecido. Ele é constituído por diversas enzimas e elementos antioxidantes não enzimáticos, os quais possuem atividades e concentrações diferentes e estão presentes nos diferentes compartimentos subcelulares (YU, 1994). Além disso, existe uma ampla interação entre estes diferentes antioxidantes, caracterizadas por ações redundantes ou mesmo sequenciais.

Em condições normais, o sistema de defesa antioxidante é capaz de garantir a manutenção do estado redox celular, isto é, promover eficiente eliminação das EROs produzidas pelo metabolismo basal e, conseqüentemente, proteger contra as lesões oxidativas desencadeadas pelas EROs e outros radicais livres. As principais enzimas antioxidantes são a superóxido desmutase (SOD), a catalase (CAT), a glutatona peroxidase (GPX) e a glutatona redutase (GR). Enquanto os principais antioxidantes não enzimáticos são a glutatona reduzida (GSH), a vitamina E (alfa-tocoferol), a vitamina C (ácido

ascórbico) e a cisteína, entre outros (Ji, 1995). Além disso, a cada ano diferentes elementos, endógenos ou exógenos, são caracterizados com atividade antioxidante. Entretanto, novas pesquisas são necessárias para a caracterização do papel de cada elemento e suas interações na defesa antioxidante “in vivo”.

Em sistemas biológico quando existe um desequilíbrio entre a taxa de produção de EROs e a taxa de remoção destes pela defesa antioxidante, caracteriza-se um desbalanço redox temporário (DRÖGE, 2002). Por outro lado, se este desbalanço for mais intenso e duradouro caracteriza-se um estresse oxidativo crônico. O desbalanço redox, agudo ou crônico, pode ser devido a uma maior produção de EROs e/ou a uma diminuição na capacidade de defesa antioxidante.

O exercício físico de intensidade leve a moderada tem sido descrito como causador de um desbalanço redox temporário (Ji, 1995). Isto se deve principalmente ao aumento da taxa de consumo de oxigênio pela cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Por outro lado, o exercício muito intenso e/ou com características isométricas pode provocar uma maior produção de EROs por outras vias além das mitocôndrias, como a enzima xantina oxidase que estimulada em situações de isquemia tecidual. Além disso, esta maior produção de EROs pode superar a capacidade de defesa antioxidante e resultar em um estresse oxidativo (LEICHTWEIS, LEEUWENBURGH, PARMELEE, FIEBIG & JI, 1997; POWERS, CRISWELL, LAWLER, MARTIN, LIEU, JI, & HERB, 1993), principalmente em indivíduos não treinados.

O estresse oxidativo pode ocorrer também como consequência de insultos agudos intensos, tais como exposição à radiação e a agentes químicos tóxicos (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1996). Além disso, diversos estados patológicos parecem estar associados a um quadro de estresse oxidativo. No entanto, se este é causa ou consequência destas patologias ainda é objeto de intensa investigação.

Se por um lado o papel lesivo associado ao estresse oxidativo crônico tem sido bastante investigado, apenas recentemente tem sido descrito o papel benéfico do desbalanço redox temporário, destacando-se a análise do seu papel biológico na regulação de mecanismos celulares importantes tais como a regulação vasomotora, resposta imunológica, adesão celular, proliferação celular, metabolismo, envelhecimento e morte celular (DRÖGE, 2002). Entretanto, no presente artigo serão abordados os aspectos deletérios das EROs na disfunção celular cardíaca.

Durante o exercício físico, o fluxo de oxigênio pelos músculos ativos pode aumentar em cerca de 100 vezes os valores de repouso. Além disso, um dos objetivos do treinamento físico é elevar a capacidade de consumo de oxigênio do indivíduo, melhorando a sua capacidade funcional. Entretanto, há muito tempo tem sido proposto que ocorre um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio durante o exercício físico, e que estas EROs estão envolvidas em diferentes tipos de lesões celulares e teciduais (ALESSIO, 1993). Estas lesões oxidativas podem resultar em sérios danos bioquímicos e fisiológicos ao organismo, os quais comprometem o funcionamento acarretam disfunções orgânicas.

Tem sido amplamente demonstrado que o treinamento físico aeróbio pode contribuir para melhorar a tolerância tecidual ao estresse oxidativo (JI, 1995; RAMIRES & JI, 2001). O papel benéfico do treinamento físico aeróbio sobre a defesa antioxidante e atenuação do estresse oxidativo tem sido bastante estudado (POWERS et al., 1993). O treinamento físico aeróbio é capaz de promover aumento das defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas, além de contribuir para uma menor taxa de produção de EROs pela mitocôndria durante o exercício submáximo realizado numa mesma intensidade relativa (%VO<sub>2</sub>max). Além do treinamento físico adequado, uma dieta balanceada tem sido apontada como um importante fator para a manutenção e melhora da defesa antioxidante do organismo.

O tripeptídeo (gama-glutamilcisteinilglicina) denominado de glutathione, presente em quantidade milimolar na maioria das células e tecidos, é considerado o principal antioxidante não enzimático celular (MEISTER & ANDERSON, 1983), tendo papel importante na proteção do músculo esquelético contra a lesão oxidativa e a fadiga provocada pelo exercício físico (LEEUWENBURGH & JI, 1995). A GSH é um antioxidante fundamental ao coração, uma vez que este apresenta elevada atividade oxidativa (potencial fonte de oxidantes) e baixo conteúdo e atividade de antioxidantes (vitamina E e enzimas) (CECONI, CURELLO, CARGNONI, FERRARI, ALBERTINI & VISIOLI, 1988).

O papel do antioxidante GSH na proteção celular tem sido amplamente demonstrado em diferentes modelos. Além disso, tem sido demonstrado, também, que a redução das concentrações endógena de GSH pode intensificar o dano oxidativo provocado pela I-R e exercício físico (LEEUWENBURGH & JI, 1995).

Considerando uma possível interação entre o treinamento físico e uma dieta antioxidante, RAMIRES e JI (2001), verificaram que apesar do treinamento físico aeróbico e a suplementação com antioxidante independentemente contribuírem para aumentar a capacidade da reserva antioxidante endógena e proteger contra a lesão oxidativa, a combinação destes dois meios pode promover um benefício adicional a esta proteção. Isto parece ser devido a diferentes fatores: a) o treinamento físico melhora a perfusão sanguínea muscular e cardíaca e facilita o transporte e a incorporação de antioxidantes aos tecidos; e b) o treinamento físico pode ativar ou induzir enzimas-chaves envolvidas na biossíntese de antioxidantes.

Sendo assim, parece ser sensato buscar elevar a concentração tecidual de GSH para garantir uma maior proteção ao coração. Alguns autores buscam uma suplementação de GSH através de injeções intraperitoneal e intravenosa (LEICHTWEIS & JI, 2001), mas estas tentativas geraram resultados limitados e controversos no aumento da GSH, bem como na proteção da função cardíaca durante o evento de isquemia-reperfusão. A GSH não é absorvida integralmente pela membrana celular e é incorporada por um complexo sistema de transporte (MEISTER & ANDERSON, 1983). Assim, parece que a administração de doses elevadas de GSH acarreta em aumento exagerado da concentração plasmática de GSH e provoca uma inibição retrógrada (feedback) na enzima g-glutamylcisteina sintase e inibição da atividade da ciclo g-glutamyl, responsáveis pelo transporte de membrana e síntese intracelular de GSH.

Por outro lado, tem sido sugerido que a administração oral de aminoácidos precursores e de GSH é um meio mais eficiente para aumentar a GSH tecidual (AW, WIERZBICKA & JONES, 1991; FAVILLI, MARRACCINI, IANTOMASI & VINCENZINI, 1997). Adicionado ao fato de que o treinamento físico pode aumentar a atividade de enzimas (GGT e GCS) nos músculos esqueléticos e no miocárdio, testamos a hipótese de que esta adaptação ao TF poderia facilitar a entrada de GSH pela membrana e a resíntese da mesma pelas células, aumentando o conteúdo de GSH intracelular e, conseqüentemente, a proteção antioxidante celular.

Para testar esta hipótese, submetemos um grupo de ratos a um treinamento físico aeróbico de 10 semanas em esteira rolante (TR) e comparamos com um grupo de ratos que foram mantidos sedentários (SED) (RAMIRES & JI, 2001). Após sete semanas e meia de treinamento físico, metade de cada um dos

grupos de ratos (TR e SED) recebeu uma dieta suplementada com o antioxidante GSH numa dose de 5 g/kg, enquanto a outra metade recebeu dieta regular para roedores (CON). Em seguida, os ratos foram submetidos a um estresse oxidativo intenso, através de cirurgia de isquemia-reperfusão do miocárdio (IR), utilizando um modelo de coração *in situ* com o tórax aberto, onde a artéria coronária principal foi ocluída cirurgicamente durante 45 min seguido por um período de 30 minutos de perfusão, e foram comparados com os corações submetidos à cirurgia fictícia (SHAM). Durante o experimento, a função cardíaca foi monitorada durante todo o período de I-R e as variáveis bioquímicas cardíacas foram obtidas "ex vivo", imediatamente após o término do período de perfusão.

Os resultados demonstraram que a suplementação isolada com GSH provocou apenas uma pequena melhora na função cardiovascular e não alterou a capacidade antioxidante do miocárdio e a susceptibilidade do coração à lesão oxidativa da I-R. Por outro lado, os corações dos ratos treinados e suplementados com GSH obtiveram uma melhora de 18% ( $p < 0,05$ ) na pressão ventricular sistólica máxima (PVSM) e de 29% ( $p < 0,05$ ) na contratilidade miocárdica pós-isquemia, quando comparados com os ratos controles. Esta melhor função miocárdica pós-isquemia parece estar associada a um aumento de 15% do conteúdo de GSH ( $p < 0,05$ ) e de 32% ( $p < 0,05$ ) na razão GSH:GSSG (importante índice do estado redox celular), do que os ratos controles. Além disso, os corações treinados e suplementados apresentaram menor taxa de danos oxidativos medida pelo conteúdo de malondialdeído (MDA) e de lesão tecidual medida pela liberação para o plasma da enzima lactato desidrogenase (LDH) miocárdica.

Embora o TF isoladamente promoveu o aumento das atividades das enzimas antioxidantes SOD, GPX e GR tanto no grupo suplementado com GSH quanto no CON, este TF teve apenas uma ligeira proteção da função do coração submetido à I-R, bem como da taxa de dano oxidativo e lesão tecidual. Por outro lado, o TF aumentou as atividades das enzimas GCS e GGT envolvidas na síntese de GSH tecidual. Por fim, os ratos treinados e suplementados apresentaram uma maior concentração hepática e plasmática de GSH, as quais servem como importante reserva antioxidante aos músculos cardíaco e esquelético durante situações de estresse oxidativo.

Os músculos esqueléticos e cardíacos são tecidos que apresentam expressiva adaptação ao treinamento físico, tornando-os capazes de mudanças de suas propriedades bioquímicas, funcionais e morfológicas. Os mecanismos destas adaptações não estão completamente esclarecidos. Entretanto, a nível intracelular, estas adaptações parecem ser decorrentes de estímulos externo sobre diferentes vias de sinalização que induzem adaptações na atividade e expressão gênica de enzimas intracelulares (DRÖGE, 2002). Deste modo, demonstrou-se neste modelo experimental que o TF aeróbio pode aumentar a eficácia da suplementação com antioxidante GSH, devido ao aumento das atividades das enzimas do ciclo g-gama glutamil, do coração e do fígado, que possibilitaram uma maior reserva antioxidante do organismo.

Finalmente, o desbalanço redox provocado pelo exercício físico moderado serve como um importante estímulo para que o músculo adapte o seu sistema antioxidante, através da ativação de vias de sinalização redox sensíveis a este desbalanço. Enquanto uma sessão de exercício físico é suficiente para ativar estas vias, o aumento da síntese de proteínas enzimáticas depende de efeitos cumulativos de várias sessões de exercício, isto é, do treinamento físico. Além disso, o treinamento físico também influencia a célula a incorporar maior quantidade de antioxidante exógeno fornecido pela dieta. Entretanto ainda precisa ser melhor investigado o papel do treinamento físico intenso em proteger o organismo contra o estresse oxidativo induzido pelo exercício intenso, bem como por outras fontes de radicais livres.

## Aspectos moleculares relacionados à hipertrofia cardíaca e o desempenho do atleta

O genoma humano é constituído de aproximadamente 40.000 genes. O código genético humano apresenta pequenas variações e existem por volta de 40 pontos de pequenas diferenças localizados nos genes ao longo do genoma. Por convenção se essas diferenças forem encontradas em mais de um 1% da população, essas são denominadas de polimorfismo ou variante gênica. Normalmente os polimorfismos compreendem a substituição de um único par de bases por outro, caracterizando um polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP, "single nucleotide polymorphism"). Existem outros como o da enzima conversora de angiotensina I (ECA) que podem envolver um maior número de bases, porém se apresentam em menores proporções no genoma. As inúmeras combinações destas 40 pequenas diferenças com os 40.000 genes e suas interações com influências ambientais nos faz indivíduos diferentes uns dos outros. Estas diversidades

genéticas associadas às interações gene-ambiente explicam muitas das variações observadas na performance física em atletas.

Alta performance em atletas de elite resulta de uma composição de performance física de elite e características biológicas e mecânicas teciduais individuais do atleta. Estas características podem ser metabólicas como a escolha de substratos e a eficiência do seu uso ou anatômicas e estruturais como massa e estrutura óssea, comprimento de tendões e de membros, massa muscular esquelética, elasticidade de tendões, propriedades de tensão muscular e tipos de fibras. Além disso, essas diversas variações estruturais e funcionais podem estar relacionadas com as funções musculares, cardíacas, respiratórias, circulatórias ou mesmo neurológicas e psicológicas. Portanto, a determinação do fenótipo depende das interações da genética do atleta com fatores ambientais (PAYNE & MONTGOMERY, 2003).

## Hipertrofia cardíaca e exercício físico

A fisiologia do exercício é uma das áreas das ciências biológicas mais antigas, na qual os pesquisadores sempre estiveram atentos buscando elucidar os mecanismos de adaptação da musculatura cardíaca ao treinamento físico. Nosso laboratório, hoje, está

totalmente focado na busca dos aspectos bioquímicos e mecanismos moleculares que estão envolvidos na hipertrofia cardíaca que ocorre como resposta ao treinamento físico aeróbio e de força em animais experimentais. Os estudos realizados mostram que

as adaptações ao treinamento físico ocorrem através de um processo integrado, do nível sistêmico para o molecular. O avanço do conhecimento nesta área se renova à medida que novas tecnologias surgem como ferramentas para estudos experimentais.

O treinamento físico promove uma série de adaptações na musculatura cardíaca, sendo uma das principais adaptações morfológicas, a hipertrofia. A expressão “coração de atleta” tem sido amplamente empregada na literatura para caracterizar as adaptações que ocorrem no sistema cardiovascular causadas pelo exercício físico de longa duração em atletas. O termo hipertrofia refere-se ao aumento da massa muscular e constitui um dos principais mecanismos de adaptação do músculo estriado frente a uma sobrecarga de trabalho imposta pelo treinamento físico que envolva exercícios dinâmicos e estáticos.

Aspectos genéticos podem influenciar a hipertrofia cardíaca decorrente do treinamento físico em atletas, uma estratégia que está sendo amplamente utilizada para identificar no genoma, genes que possam interagir com o treinamento físico é através do estudo de “genes candidatos”. Esta estratégia está mais direcionada para genes envolvidos em vias metabólicas e sistemas fisiológicos que sabidamente interagem com determinadas características de interesse, que estão relacionadas ao exercício físico (BRAY, 2000). Através desta estratégia, estudos de associação de variantes de um ou múltiplos genes, foram identificados, e um limitado número de genes que parecem influenciar fenótipos relacionados com exercício físico. Dentre esses genes, estão os genes do Sistema Renina Angiotensina (SRA).

O SRA caracteriza-se por um complexo sistema hormonal, cujo papel fundamental está relacionado com o controle da pressão arterial e homeostasia hidroeletrolítica do organismo (MENARD, 1993). Classicamente, o SRA é entendido como um sistema endócrino cuja substância ativa, angiotensina II (Ang II), é a responsável pela maioria dos efeitos fisiológicos.

## Polimorfismos do SRA

À partir dos anos 90 começaram a ser identificados alguns polimorfismos do SRA, entre esses estão o da ECA (I/D), do angiotensinogênio (AGT) (M235T), dos receptores da angiotensina AT1 (A1166C) e AT2

Essa visão clássica do SRA, onde o sistema seria dependente da existência do hormônio circulante para produzir seus efeitos fisiológicos, vem sofrendo profundas modificações. Hoje, o SRA é visto de forma mais ampla, onde a multiplicidade de funções do sistema é produto também da ação “parácrina” e “autócrina” da Ang II e de alguns de seus metabólitos produzidos localmente.

A utilização de métodos bioquímicos aliados a técnicas modernas de biologia molecular permitiu evidenciar a existência de muitos componentes do SRA em tecidos periféricos. A detecção de um ou mais mRNAs destes componentes (AGT, renina, ECA e receptores de Ang II) em vários tecidos como glândulas adrenais, rins, coração, vasos e cérebro deram suporte à existência de SRA locais (GRIENGLING, MURPHY & ALEXANDER, 1993). Desta forma, a tendência, hoje, é aceitar que os componentes circulantes possam ser absorvidos pelos tecidos, mas que os compartimentos dentro destes tecidos têm, também, a capacidade de gerar Ang II com concentrações de substrato e cinéticas diferentes e ainda pouco conhecidas. No nosso laboratório demonstramos a participação deste sistema na hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico por natação em animais experimentais (OLIVEIRA, SASAKI, CERÊNCIO, KUSANO, COELHO & KRIEGER, 2003). Essa participação vem sendo demonstrada com o uso de inibidores da ECA e antagonista do receptor AT1, assim como demonstramos que existe uma regulação local independente da regulação sistêmica com o exercício físico. A participação deste sistema tem se demonstrado muito bem regulada não permitindo que essa hipertrofia se torne um processo patológico, mas ao contrário ativando uma via de vasodilatação local no miocárdio. Ao contrário do que se observa quando ocorre a associação do treinamento físico com o uso de anabolizantes. Além de serem perdidos os efeitos benéficos promovidos pelo exercício físico, tanto efeitos hemodinâmicos como locais no miocárdio, ocorre uma acentuada ativação do SRA levando a uma maior deposição de colágeno no miocárdio (ROCHA, HASHIMOTO, ROQUE, ROSSONI, COELHO, KRIEGER, NEGRÃO & OLIVEIRA, 2004).

(G1675A) e do receptor da bradicinina (+9/-9 B2BKR), prometendo novas perspectivas de contribuições genéticas nas doenças ou situações de adaptação fisiológica mediada pelo treinamento físico.

Em 1990, RIGAT, HUBERT, ALHENC-GELAS, CAMBIEN, CORVOL e AUBRIER descreveram um dos 78 polimorfismos do gene da ECA. O gene da ECA localiza-se no cromossomo 17 e esse polimorfismo (responsável por cerca de 50% da ECA circulante) corresponde a Inserção (alelo I) ou Deleção (alelo D) de 287 pb no intron 16 do gene. Os indivíduos homocigotos DD apresentam maior concentração de ECA circulante que os heterocigotos ID e homocigotos II. Aumento nos níveis sérico da ECA pode resultar em maior formação de Ang II, ou maior degradação da bradicinina. A presença do alelo D está associado à maior resposta hipertrófica, especialmente, em situações de estresse cardiovascular como exercício e hipertensão. Porém, parece mais bem definido seu papel na hipertrofia cardíaca como uma adaptação ao treinamento físico (MONTGOMERY, BRULL & HUMPHRIES, 2002).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ocorre como resultado de sobrecarga de trabalho, de pressão ou volume, imposta ao coração em determinadas condições fisiopatológicas. Uma vez que, a massa cardíaca pode ser influenciada pela ação da Ang II, muitos pesquisadores vêm tentando encontrar alguma relação entre o polimorfismo do gene da ECA e a HVE. Algumas pesquisas têm encontrado essa relação, onde a grande maioria é realizada em situações de estresse como exercício, hipertensão e isquemia miocárdica (NIU, CHEN & XU, 2002).

MONTGOMERY, CLARKSON, DOLLERY, PRASAD, LOSI, HEMINGWAY, STATTERS, JUBB, GIRVAIN, VARNAVA, WORLD, DEANFIELD, TALMUD, McEWAN, McKENNA e HUMPHRIES em 1997 publicaram o primeiro trabalho relacionando esse polimorfismo com a HVE mediada pelo exercício físico. Neste trabalho, os autores estudaram 460 recrutas do exército britânico antes e após 10 semanas de treinamento. Além do aumento da massa do ventrículo esquerdo o grupo DD apresentava aumento no peptídeo natriurético cerebral. Esse peptídeo é considerado um marcador de crescimento de miócitos. Mais tarde, MYERSON, MONTGOMERY, WHITTINGHAM, JUBB, WORLD, HUMPHRIES e PENNELL (2001) observaram que um protocolo de treinamento aeróbico de 10 semanas aumentou em 10% a massa absoluta do ventrículo esquerdo em indivíduos DD. Paralelamente os mesmos autores estudaram um grupo tratado com Losartan (antagonista

dos receptores  $AT_1$ ). Igualmente ao grupo sem tratamento, a HVE nos indivíduos DD foi de 12% contra 3,5% nos indivíduos II. Quando determinada a massa do ventrículo esquerdo relativa à massa muscular, esse modesto aumento no grupo homocigoto II foi completamente abolido. Esses resultados sugerem que níveis aumentados de ECA, e conseqüentemente, maior concentração de Ang II, podem atuar através de receptores  $AT_4$ , uma vez que receptores  $AT_2$  são anti-proliferativos (MATSUBARA, 1998) ou levando a redução das cininas, as quais são inibidoras de crescimento cardíaco (LINZ & SCHOLKENS, 1992). Em outro estudo, observaram que os indivíduos homocigotos DD somente apresentavam HVE em relação aos indivíduos homocigotos II se esses fossem submetidos à influência de algum fator hipertrófico, como, por exemplo, hipertensão e exercício. Esse é um exemplo claro da interação “gene-meio ambiente” pois só ocorre influência do genótipo em uma determinada condição ambiental (MONTGOMERY, BRULL & HUMPHRIES, 2002).

Outros polimorfismos do SRA também vêm sendo estudados em atletas de diferentes modalidades esportivas. Um estudo realizado com atletas de ambos os sexos (KARJALAINEN, KUJALA, STOLT, MANTYSAARI, VIITASALO, KAINULAINEN & KONTULA, 1999) avaliou a relação de vários genótipos como do AGT, da ECA e receptor  $AT_1$  da Ang II; apenas o gene do AGT (M235T) foi relacionado com hipertrofia. Um estudo realizado com 83 atletas caucasianos mostrou aumento de massa ventricular esquerda na associação entre homocigotos DD do gene da ECA e homocigotos TT do AGT (DIET, GRAF, MAHNKE, WASSMER, PREDEL, PALMA-HOHMANN, ROST & BOHM). BRULL, DHAMRAIT, MYERSON, ERDMANN, WOODS, WORLD, PENNELL, HUMPHRIES, REGITZ-ZAGROSEK e MONTGOMERY (2001), estudando o efeito do polimorfismo do receptor  $B_2$  da bradicinina (+9/-9), observaram que o alelo -9 apresentava maior concentração desses receptores que o alelo +9. A hipertrofia miocárdica mediada pelo treinamento físico no grupo estudado se deu nos homocigotos para +9/+9, interagindo aditivamente com os homocigotos DD do polimorfismo da ECA. Esses resultados podem dar suporte à importância do papel da bradicinina no efeito mediado pela ECA na hipertrofia do ventrículo esquerdo.

## Polimorfismo da ECA: primeiro gene relacionado com a performance

MONTGOMERY, MARSHALL, HEMINGWAY, MYERSON, CLARKSON, DOLLEY, HAYWARD, HOLLIMAN, JUBB, WORLD, THOMAS, BRYNES, SAEED, BARNARD, BELL, PRASAD, RAYSON, TALMUD e HUMPHRIES em 1998 descreveram o primeiro gene relacionado a performance, isto é, o polimorfismo II do gene da ECA. Posteriormente, WILLIAMS, RAYSON, JUBB, WORLD, WOODS, HAYWARD, MARTIN, HUMPHRIES e MONTGOMERY (2000) mostraram que indivíduos com genótipo II ou DI apresentam maior capacidade aeróbia ou “endurance”. Além disso, a presença do genótipo II leva uma maior eficiência mecânica muscular esquelética em humano (JONES & WOODS, 2003; WILLIAMS et al., 2000).

Vários trabalhos vêm estudando a relação entre o polimorfismo do gene da ECA e desempenho atlético, especialmente em esportes de “endurance” de alto nível. Correlação positiva foi encontrada envolvendo ciclistas, montanhistas (MONTGOMERY et al., 1998), remadores olímpicos da Austrália (GAYAGAY, HAMBLY, BOSTON, HAHN, CELERMAJER & TRENT, 1998), corredores olímpicos da Inglaterra (MYERSON, HEMINGWAY, BUDGET, MARTIN, HUMPHRIES & MONTGOMERY, 1999) e jogadores de futebol italiano (FATINI, GUAZZELLI, MANETTI, BATTAGLINI, GENSINI, VONO, TONCELLI, ZILLI, CAPALBO, ABBATE, GENSINI & GALANTI, 2000). Esses estudos têm mostrado melhor performance aeróbia em atletas homocigotos II do gene da ECA (WOODS, HUMPHRIES & MONTGOMERY, 2000). Alguns mecanismos poderiam estar relacionados a essa melhor performance aeróbia em atletas, tais como aumento na atividade de enzimas oxidativas e/ou aumento na porcentagem de fibras vermelhas em atletas com genótipo II. De fato, em estudo recente, ZHANG,

TANAKA, SHONO, MIURA, KIYONAGA, SHINDO e SAKU (2003) observaram maior distribuição de fibras do tipo I (vermelhas e oxidativas) em indivíduos sedentários que apresentavam genótipo II. No entanto, atletas não foram estudados.

Fisiologicamente, a influência do genótipo no desempenho poderia estar relacionado com a menor concentração de ECA, levando à maior concentração de bradicinina e menor de Ang II. Isso promoveria vasodilatação periférica e aumento da oferta de substratos, bem como a retirada de toxinas no músculo em trabalho. Além da vasodilatação, a infusão em doses fisiológicas de bradicinina aumenta a taxa de liberação de glicose na corrente sanguínea e estimula a síntese proteica (WICKLMAYER, BRUNNBAUER & DIETZE, 1983).

Pode-se perceber, portanto, que os estudos envolvendo polimorfismo do gene da ECA ainda estão em seus passos iniciais para uma explicação mais objetiva de sua influência no desempenho do atleta. Além disso, deve-se considerar, também, a possibilidade desse gene não estar atuando sozinho, mas em conjunto com outros, como o polimorfismo do AGT, receptor para Ang I, entre outros. O meio ambiente, também, pode interferir nos resultados observados assim como a diversidade de populações usadas em todos os estudos.

Existem muitas evidências de que o exercício físico pode mediar a expressão e a função de determinados genes. Portanto, compreendermos as bases bioquímicas, celulares e moleculares das interações gene-exercício é de fundamental importância para a melhora da saúde humana e um melhor entendimento dos mecanismos moleculares relacionados à melhora da performance do atleta.

## Referências

- ALESSIO, H.M. Exercise-induced oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, v.25, p.218-24, 1993.
- AW, T.Y.; WIERZBICKA, G.; JONES, D.P. Oral glutathione increases tissue glutathione in vivo. *Chemico-biological Interactions*, Amsterdam, v.80, p.89-97, 1991.
- BRAY, M.S. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v.88, p.788-92, 2000.
- BRULL, D.; DHAMRAIT, S.; MYERSON, S.; ERDMANN, J.; WOODS, D.; WORLD, M.; PENNELL, D.; HUMPHRIES, S.; REGITZ-ZAGROSEK, V.; MONTGOMERY, H. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet*, London, v.358, p.1155-6, 2001.

- CECONI, C.; CURELLO, S.; CARGNONI, A.; FERRARI, R.; ALBERTINI, A.; VISIOLI, O. The role of glutathione status in the protection against ischaemic and reperfusion damage: effects of N-acetyl cysteine. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v.20, p.5-13, 1988.
- COSTA, A.S.; SAWADA, L.A.; MARQUEZI, M.L.; LANCHAJUNIOR, A.H. Exercício físico, suplementação nutricional de aminoácidos e captação de glicose. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v.14, p.40-50, 1999.
- DIET, F.; GRAF, C.; MAHNKE, N.; WASSMER, G.; PREDEL, H.G.; PALMA-HOHMANN, I.; ROST, R.; BOHM, M. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. **European Journal of Clinical Investigation**, Berlin, v.31, p.836-42, 2001.
- DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Review**, Washington, v.82, p.47-95, 2002.
- FATINI, C.; GUAZZELLI, R.; MANETTI, P.; BATTAGLINI, B.; GENSINI, F.; VONO, R.; TONCELLI, L.; ZILLI, P.; CAPALBO, A.; ABBATE, R.; GENSINI, G.F.; GALANTI, G. Influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v.32, n.11, p.1868-72, 2000.
- FAVILLI, F.; MARRACCINI, P.; IANTOMASI, T.; VINCENZINI, M.T. Effect of orally administered glutathione on glutathione levels in some organs of rats: role of specific transporters. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v.78, p.293-300, 1997.
- FRANCISCHI, R.P.; KLOPFER, M.; PEREIRA, L.O.; CAMPOS, P.L.; SAWADA, L.A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; LANCHAJUNIOR, A.H. Efeito da intensidade da atividade física e da dieta hipocalórica sobre o consumo alimentar, a composição corporal e a colesterolemia em mulheres obesas. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v.14, p.1-8, 1999.
- FRIDOVICH, I. Superoxide radical and superoxide dismutases. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v.64, p.97-112, 1995.
- GAYAGAY, G.; HAMBLY, Y.B.; BOSTON, T.; HAHN, A.; CELERMAJER, D.S.; TRENT, R.J. Elite endurance athletes and the ACE I allele the role of genes in athletic performance. **Human Genetics**, Berlin, v.103, n.1, p.48-50, 1998.
- GRIENDLING, K.K.; MURPHY, T.J.; ALEXANDER, R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system. **Circulation**, Dallas, v.87, p.1816-28, 1993.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**. 2nd ed. New York: Oxford, 1996.
- JI, L.L. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v.18, p.1079-86, 1995.
- JONES, A.; WOODS, D.R. Skeletal muscle RAS and exercise performance. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Exeter, v.35, p.855-66, 2003.
- KARJALAINEN, J.; KUJALA, U.M.; STOLT, A.; MANTYSAARI, M.; VIITASALO, M.; KAINULAINEN, K.; KONTULA, K. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v.34, p.494-9, 1999.
- LANCHAJUNIOR, A.H. Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, v.10, n.1, p.68-75, 1996.
- \_\_\_\_\_. Efeito da suplementação de aminoácidos (aspartato e asparagina) sobre o transporte de glicose em músculo esquelético de ratos. 1997. 90f. Tese (Livre-Docência) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- \_\_\_\_\_. Nutrição aplicada às atividades física e esportiva. In: GHORAYEB, N.; BARROS NETO, T.L. (Eds.). **O exercício: preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos**. São Paulo: Atheneu, 1999. cap.8, p.75-85.
- LANCHAJUNIOR, A.H.; HAN, D.H.; HANSEN, P.A.; HOLLOSZY, J.O. Effect of aspartate and asparagine supplementation in the glucose transport activity in epitrochlearis muscle. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v.27, p.S146, 1995. Supplement.
- LANCHAJUNIOR, A.H.; SANTOS, M.F.; PALANCH, A.C.; CURI, R. Supplementation of aspartate and asparagine and carnitine in the diet causes marked changes in the ultrastructure of soleus muscle. **Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology**, Bologna, v.29, n.3, p.405-8, 1997.
- LEEUWENBURGH, C.; JI, L.L. Glutathione depletion in rested and exercised mice: biochemical consequence and adaptation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v.316, p.941-9, 1995.
- LEICHTWEIS, S.; JI, L.L. Glutathione depletion intensify ischemia-reperfusion induced cardiac dysfunction and oxidative stress. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v.172, p.1-10, 2001.
- LEICHTWEIS, S.B.; LEEUWENBURGH, C.; PARMELEE, D.J.; FIEBIG, R.; JI, L.L. Rigorous swimming training impairs mitochondrial function in post-ischaemic rat heart. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v.160, p.139-48, 1997.
- LINZ, W.; SCHOLKENS, B.A. Role of bradykinin in the cardiac effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v.20, p.S83-90, 1992.

- MARQUEZI, M.L.; COSTA, A.S.; SAWADA, L.A.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Possível efeito da suplementação aguda dos aminoácidos aspartato e asparagina sobre o metabolismo de lactato e sua possível implicação sobre o limiar anaeróbio. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v.14, p.51-9, 1999.
- MARQUEZI, M.L.; ROSCHEL, H.A.; COSTA, A.S.; SAWADA, L.A.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Effect of aspartate and asparagine supplementation on fatigue determinants in intense exercise. **International Journal of Nutrition and Exercise Metabolism**, Champaign, v.13, n.1, p.65-75, 2003.
- MATSUBARA, H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. **Circulation Research**, Baltimore, v.83, p.1182-91, 1998.
- MEISTER, A.; ANDERSON, M.E. Glutathione. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v.52, p.711-60, 1983.
- MENARD, J. Anthology of the renin-angiotensin system: a one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. **Journal of Hypertension**. Supplement, London, v.11, n.3, p.S3-11, 1993.
- MONTGOMERY, H.; BRULL, D.; HUMPHRIES, S.E. Analysis of gene-environment interactions by "stressing-the-genotype" studies: the angiotensin converting enzyme and exercise-induced left ventricular hypertrophy as an example. **Italian Heart Journal**, Rome, v.3, p.10-4, 2002.
- MONTGOMERY, H.E.; CLARKSON, P.; DOLLERY, C.M.; PRASAD, K.; LOSI, M.A.; HEMINGWAY, H.; STATTERS, D.; JUBB, M.; GIRVAIN, M.; VARNAVA, A.; WORLD, M.; DEANFIELD, J.; TALMUD, P.; McEWAN, J.R.; McKENNA, W.J.; HUMPHRIES, S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. **Circulation**, Dallas, v.96, p.741-7, 1997.
- MONTGOMERY, H.E.; MARSHALL, R.; HEMINGWAY, H.; MYERSON, S.; CLARKSON, P.; DOLLEY, C.; HAYWARD, M.; HOLLIMAN, D.E.; JUBB, M.; WORLD, M.; THOMAS, E.L.; BRYNES, A.E.; SAEED, N.; BARNARD, M.; BELL, J.D.; PRASAD, K.; RAYSON, M.; TALMUD, P.J.; HUMPHRIES, S.E. Human gene for physical performance. **Nature**, London, v.393, p.221-2, 1998.
- MYERSON, S.G.; HEMINGWAY, H.; BUDGET, R.; MARTIN, J.; HUMPHRIES, S.; MONTGOMERY, H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.87, n.4, p.1313-16, 1999.
- MYERSON, S.G.; MONTGOMERY, H.E.; WHITTINGHAM, M.; JUBB, M.; WORLD, M.J.; HUMPHRIES, S.E.; PENNELL, D.J. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with Losartan. **Circulation**, Dallas, v.103, p.226-30, 2001.
- NEWSHOLME, E.A.; LEECH, A.R. **Biochemistry for the medical sciences**. Chichester: John Willey & Sons, 1994.
- NIU, T.; CHEN, X.; XU, X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications. **Drugs**, New York, v.62, p.977-93, 2002.
- OLIVEIRA, E.M.; SASAKI, M.S.; CERÊNCIO, M.; KUSANO, F.; COELHO, M.A.; KRIEGER, J.E. Local rein angiotensin system regulates cardiac hypertrophy induced by exercise. In: CONGRESSO DA ASSOCIAÇÃO LATINO AMERICANA DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS, 21.; CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE FISIOLÓGIA, 38., Ribeirão Preto. **Resumos...** Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Fisiologia, 2003. PT 02.111, p.133.
- PAYNE, J.; MONTGOMERY, H. The renin-angiotensin system and physical performance. **Biochemical Society Transactions**, London, v.31, pt.6, p.1286-9, 2003.
- PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; KLOPFER, M.; SAWADA, L.A.; SANTOS, R.; VIEIRA, P.; CAMPOS, P.L.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Obesidade e suas implicações: ação da atividade física e controle nutricional. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v.14, p.9-17, 1999.
- PEREIRA, L.O.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, New York, 84:1-27, 2004.
- POWERS, S.K.; CRISWELL, D.; LAWLER, J.; MARTIN, D.; LIEU, F.K.; JI, L.L.; HERB, R.A. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. **American Journal of Physiology**, Washington, v.265, p.H2094-98, 1993.
- RAMIRES, P.R.; JI, L.L. Glutathione supplementation and training increases myocardial resistance to ischemia-reperfusion in vivo. **American Journal of Physiology**, Washington, v.281, p.H679-88, 2001.
- RIGAT, B.; HUBERT, C.; ALHENC-GELAS, F.; CAMBIEN, F.; CORVOL, P.; SOUBRIER, F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v.86, p.1343-6, 1990.
- ROCHA, F.L.; HASHIMOTO, N.Y.; ROQUE, F.R.; ROSSONI, L.V.; COELHO, M.A.; KRIEGER, J.E.; NEGRÃO, C.A.; OLIVEIRA, E.M. Effects of anaerobic steroids on cardiac hypertrophy, hemodynamic responses and angiotensin converting enzyme activity in exercise trained rats. **Journal of Hypertension**, p.72S, 2004. Supplement 1.

- SCAGLIUSI, F.B.; POLACOW, V.O.; ARTIOLI, G.G.; BENATTI, F.B.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Selective underreporting of energy intake in women: magnitude, determinants, and effect of training. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v.104, p.1306-13, 2003.
- SAWADA, L.A.; COSTA, A.S.; MARQUEZI, M.L.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Suplementação de aminoácidos e resistência à insulina. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v.14, p.31-9, 1999.
- SINGH, V.N. A current perspective on nutrition and exercise. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.122, p.760-5, 1992.
- TRAXINGER, R.R.; MARSHALL, S. Role of amino acids in modulating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v.264, p.20910-6, 1989.
- WICKLMAYR, M.; BRUNNBAUER, H.; DIETZE, G. The kallikrein-kinin-prostaglandin system: involvement in the control of capillary blood flow and substrate metabolism in skeletal muscle tissue. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v.156, p.625-38, 1983.
- WILLIAMS, A.G.; RAYSON, M.P.; JUBB, M.; WORLD, M.; WOODS, D.R.; HAYWARD, M.; MARTIN, J.; HUMPHRIES, S.E.; MONTGOMERY, H.E. The ACE gene and muscle performance. **Nature**, London, v.403, p.614, 2000.
- WOODS, D.R.; HUMPHRIES, S.E.; MONTGOMERY, H.E. The ACE I/D polymorphism and human physical performance. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v.11, p.416-20, 2000.
- YU, B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiological Reviews**, Washington, v.74, p.139-62, 1994.
- ZHANG, B.; TANAKA, H.; SHONO, N.; MIURA, S.; KIYONAGA, A.; SHINDO, M.; SAKU, K. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v.63, p.139-44, 2003.

## ENDEREÇO

Edilamar Menezes de Oliveira  
Depto. Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano  
Escola de Educação Física e Esporte /USP  
Av. Prof. Mello Moraes, 65  
05508-900 - São Paulo - SP - BRASIL

---