

Suplementação Nutricional no Esporte – 2019

**Antonio Herbert Lancha Jr., Patrícia Soares Rogeri, Luciana Oquendo
Pereira-Lancha.**

Editora Guanabara Koogan

Parte 3 – Capítulo 12 – Novos recursos ergogênicos com potencial para aumento de desempenho esportivo

Fernanda Lima-Soares^{1,2}, Kassiana Araujo Pessôa^{1,2}, Nelo Eidy Zanchi^{1,2}

1- Universidade Federal do Maranhão

2- Laboratório de biologia celular e molecular do músculo esquelético (LABCEMME)

Introdução

A descoberta de substâncias com propriedades ergogênicas constitui um desafio para as ciências nutricionais. Uma vez identificadas essas propriedades, a caracterização de sua especificidade (modalidade), dosagem, forma de administração e mecanismos de ação são necessários. Em busca recente na literatura (e também através de buscas em sites especializados na área de nutrição esportiva), pudemos observar que três “novos” compostos vêm sendo utilizados como recursos ergogênicos nutricionais com boas perspectivas de incremento no desempenho esportivo, um deles com possibilidade de utilização no âmbito clínico. São eles a adenosina trifosfato (ATP), a citrulina malato e os sais de cetona. Essas substâncias, quando ingeridas por indivíduos praticantes de atividades físicas, são capazes de potencializar o metabolismo energético muscular em diversos níveis, que vão desde o aumento na disponibilidade de ATP (adenosina trifosfato), até o incremento na geração de energia mitocondrial por intermediários do ciclo de Krebs (malato) ou através da eliminação de metabólitos celulares no ciclo da uréia (citrulina) (constituindo o suplemento citrulina malato), até a utilização do próprio substrato metabólico (sais de cetona). À sua maneira, cada uma dessas substâncias recentemente investigadas parece ser capaz de trazer melhorias ao desempenho físico. Essas características bioquímicas, seus efeitos ergogênicos, mecanismos de ação e

possíveis aplicações clínicas serão apresentadas e discutidas no presente capítulo.

ATP (Adenosina trifosfato)

A adenosina trifosfato, também conhecida como ATP, é a principal fonte de energia das células e fornece virtualmente todo o potencial energético para as funções fisiológicas desde o transporte de proteínas e lipídios, comunicação celular, síntese de DNA (ácido desoxirribonucleico) e, não menos importante, a contração muscular (Khakh et al. 1998; Agteresch et al. 1999; Kushmerick et al. 2002). Durante exercícios físicos intensos, os níveis de utilização de ATP muscular excedem em muitas vezes a sua taxa de utilização no repouso e no exercício moderado (Bangsbo et al., 2001; Parkin et al. 1999). De acordo com essa perspectiva, e levando-se em consideração que as reservas musculares de ATP são limitadas, quanto maior a oferta de ATP durante exercícios intensos, maior seria o desempenho e menor seria a fadiga. Seguindo essa linha de raciocínio, a suplementação com ATP exógeno faria sentido no aumento do desempenho, já que proveria o músculo esquelético da molécula que ele mais necessita durante as contrações vigorosas, o ATP. Contudo, como veremos a seguir, muitas variáveis são importantes de serem consideradas em relação ao assunto.

O aumento exógeno dos níveis de ATP dentro de uma célula muscular não é exatamente fácil. Dado que a molécula de ATP regula todos os processos fisiológicos dentro de uma célula, o incremento ou a diminuição desses níveis de maneira indiscriminada (sem correlação com determinantes fisiológicos) poderia ser de pouco valor e até mesmo perigoso para o músculo esquelético e outros tecidos. Por essa razão, acredita-se que o nível de ATP, mesmo sob influência de suplementação exógena, não seja muito influenciado dentro de uma célula muscular (Mortensen et al. 2011). Isso se explica parcialmente por que grande parte do ATP ingerido através de vias exógenas (suplementação oral) é degradado no sistema digestivo (Arts et al. 2012, Coolen et al. 2011) Mesmo

assim, já foram identificados transportadores de produtos da degradação direta do ATP (transportadores nucleosídicos) no intestino delgado, o que sugere que o ATP administrado oralmente possa ser utilizado e absorvido no corpo humano (Pastor-Anglada et al. 2007).

A fim de contornar esses vieses, algumas alternativas têm sido adotadas, como a infusão de ATP na corrente sanguínea e a utilização de suplementos orais de ATP com camadas externas resistentes à degradação no sistema digestório por hidrolases ácidas (Rapaport et al. 2015; Kichenin et al. 2000). Outro ponto importante é que apesar de grandes dosagens de ATP, administradas por via oral e intravenosa, resultarem em importantes alterações fisiológicas cardíacas e pulmonares, isso não acarretou no aumento paralelo dos níveis plasmáticos de ATP (Kichenin et al. 2000; Wilson et al. 2013). Entretanto, os níveis intracelulares de ATP nos eritrócitos sanguíneos aumentam robustamente após a infusão de ATP em ratos (~60%), durante 24h (Arts et al. 2012). Dessa forma, são postulados que os efeitos fisiológicos da suplementação com ATP nos músculos podem advir do aumento nos níveis de ATP nas células sanguíneas, os quais poderiam fornecer essa molécula extracelularmente aos músculos em contração, durante exercícios de alta intensidade (Jordan et al. 2014; Wilson, 2013). Outra possibilidade é o aumento do fluxo sanguíneo mediado pelo aumento no ATP extracelular (Sprague et al., 2011; Jäger, et al. 2014). Embora plausíveis essas associações nunca foram comprovadas diretamente no músculo esquelético.

As doses recomendadas para aumentar o desempenho muscular por suplementos contendo ATP e comercializados por fábricas de suplementos é da ordem de 100-400mg/dia, embora possam chegar até a 5000mg em estudos de caracterização farmacocinética do ATP oral (Arts et al. 2012; Rathmacher et al. 2012). Dessa forma, a maior parte dos estudos reportados na literatura esportiva se encontra na faixa de 100 a 400mg/dia em estudos agudos e também, crônicos. Em um estudo publicado em 2004 por Jordan et al. (2004), observou-se que a suplementação com ATP durante 14 dias em baixa (125mg) e alta (250mg) dosagem, não promoveu efeitos ergogênicos sobre diversas variáveis avaliadas como o desempenho em atividades anaeróbicas. Entretanto, foi reportado um pequeno efeito de aumento da força máxima e submáxima nesses indivíduos. Em outro estudo, os sujeitos foram suplementados com ATP durante

15 dias (400mg/d divididos em duas tomadas diárias), sendo avaliados em relação ao desenvolvimento de força e potência em equipamento isocinético para membros inferiores. Embora o trabalho total e a potência não tenham sido aumentados, os autores desse estudo reportaram diminuição da fadiga muscular avaliada pelo torque, em membros inferiores. Essas observações levaram os autores a especular a suplementação com ATP pudesse acarretar em benefícios cumulativos ao exercício extenuante, o qual, se repetido cronicamente poderiam levar ao aumento da força e da massa muscular.

Com a finalidade de investigar os efeitos crônicos do ATP previamente postulados, pesquisadores investigaram os efeitos da suplementação crônica (12 semanas, 400mg/dia, dose única) do ATP em associação ao treinamento de força no aumento da potência (salto vertical), força (agachamento e salto) e massa muscular (composição corporal e espessura muscular) (Wilson et al. 2013). Importaneamente, o estudo periodizou o as 12 semanas de treinamento para que diferentes fases do treinamento fossem investigadas. Os resultados apontaram que os indivíduos suplementados apresentaram aumentos localizados da massa muscular e massa corporal magra superiores aos indivíduos apenas treinados (não suplementados). Além disso, os indivíduos suplementados apresentaram aumento da força muscular e da potência, o que indica efeitos ergogênicos do ATP na geração e manutenção da energia muscular durante exercícios de alta intensidade (Wilson et al. 2013). A fim de investigar os efeitos crônicos da suplementação com ATP (sem associação prévia com o treinamento físico), Purpura et al. (2017) estudaram os efeitos da suplementação com ATP (400mg/d, 2 semanas) em 42 indivíduos de maneira duplo cego e randomizada. Esse estudo demonstrou que em atividades anaeróbicas de potência como o salto, a suplementação com ATP não traz benefícios, provavelmente por que não há diminuição sustentada do ATP muscular, conforme hipotetizado pelos autores. Por outro lado, a potência anaeróbica em bicicleta após séries sucessivas de *sprint* mostrou-se aumentada, o que vai a favor da suposição de que atividades mais intensas e realizadas em sequência são as que mais se beneficiam dos efeitos do ATP oral (Purpura et al. 2017). Outro importante achado desse estudo foi que os níveis sanguíneos de ATP (e também dos metabólitos de sua degradação, ADP e AMP), mostraram-se elevados no sangue dos indivíduos suplementados, indicando um possível

mecanismo de ação extracelular sanguíneo. De maneira muito interessante, a suplementação aguda com ATP aumenta o fluxo sanguíneo muscular em animais (ratos) e seres humanos durante e após o exercício de força, eletricamente estimulado (ratos) ou em seres humanos (3 séries, 50% de 1 RM - Repetição máxima) Jäger et al. (2014). Acredita-se que o aumento do fluxo sanguíneo durante e após o exercício induza a retirada de resíduos metabólicos, como lactato e uréia ajudando no aumento do desempenho e na recuperação Jäger et al. (2014). O possível mecanismo envolvido seria o de que o ATP advindo dos eritrócitos atuaria nas células adjacentes do endotélio vascular, em receptores purinérgicos, causando relaxamento da musculatura lisa e aumento do fluxo sanguíneo muscular (Jäger et al. 2014). Os diversos mecanismos que justificam a suplementação de ATP estão esquematizados na figura 1, a seguir.

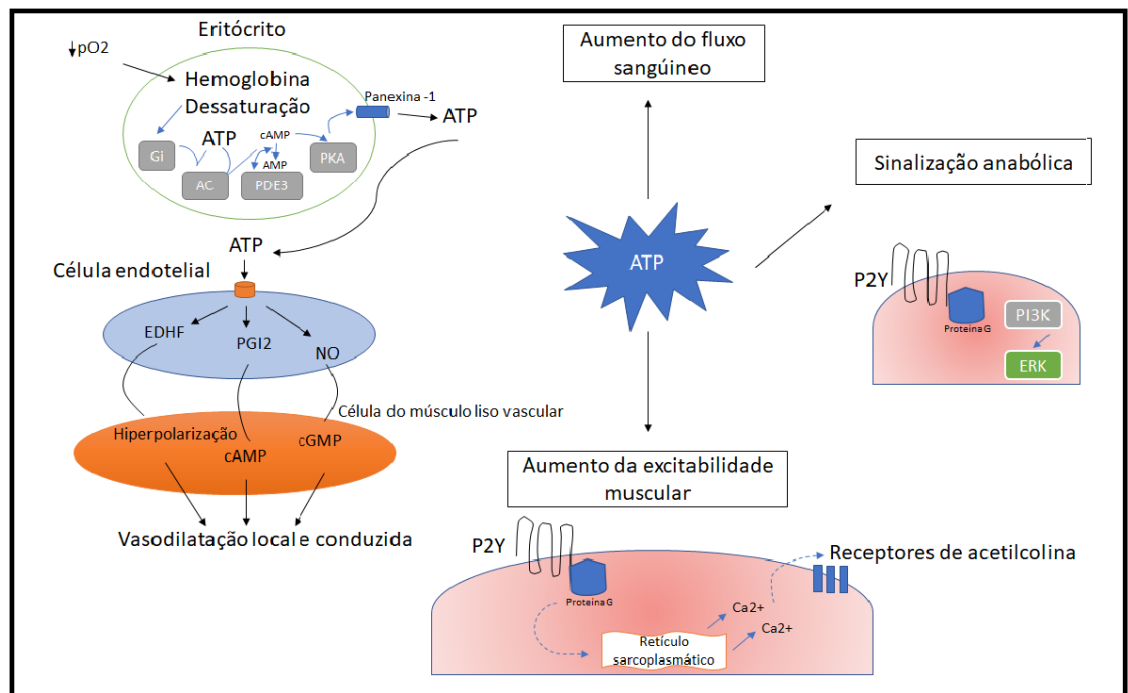


Figura 1. Possíveis mecanismos envolvidos no aumento do desempenho muscular, através da suplementação oral de ATP. Esses efeitos incluem, mas não estão restritos a: Aumento na vasodilatação e aumento no fluxo sanguíneo muscular; Aumento na excitabilidade muscular; Aumento na sinalização anabólica.

A associação da suplementação com ATP conjuntamente a outros suplementos ergogênicos pode trazer benefícios sobre o desempenho também. A esse respeito, já foi demonstrado que a suplementação de ATP associada ao

HMB (B-hidroxi-metilbutirato), um derivado do aminoácido leucina que apresenta efeitos anti-catabólicos na musculatura, exerce efeitos superiores aos apresentados somente pelo ATP, embora isso não tenha sido averiguado diretamente. Em estudo recente de Lowery et al. (2016), a associação dos dois suplementos (400mg/d de ATP + 3g/d HMB) foi testada contra a ingestão de substância placebo em associação ao treinamento físico de força, em modelo periodizado durante 12 semanas. Neste estudo, verificou-se que a associação dos dois suplementos apresentou efeitos muito superiores ao grupo placebo nas variáveis, força, espessura muscular, massa livre de gordura e potência anaeróbica. Embora não comparados diretamente, os valores apresentados nesse estudo foram reportados como superiores aos apresentados por outros estudos que avaliaram a suplementação com ATP isoladamente, o que demonstra um possível benefício em se associar o ATP com outros suplementos ergogênicos (Lowery et al. 2016).

Concluimos que a suplementação com ATP no âmbito esportivo, embora relativamente recente, apresenta benefícios sobre o desempenho físico tanto agudo como crônico em modalidades de força e potência musculares. Os possíveis mecanismos vão desde o incremento do fluxo sanguíneo muscular até o aumento extracelular da ATP, refletido por um aumento na concentração de ATP via hemácias. Esse aumento crônico do desempenho físico, especialmente em associação com outros suplementos apresentando propriedades anti-catabólicas (caso do HMB) pode acelerar o processo de recuperação e ganho de massa muscular. Outros estudos são necessários para se confirmar esses achados.

Citrulina malato

A citrulina malato constitui uma combinação de dois compostos, o aminoácido L-citrulina e o ácido málico (ou malato), estando presente em boa parte dos suplementos “pré-treino” da atualidade. Em termos gerais, a premissa básica desse suplemento é a de reunir as propriedades vasodilatadoras do aminoácido L-citrulina com as propriedades metabólicas do malato na geração de energia e remoção de subprodutos da contração muscular, como a uréia. Como veremos a seguir, a associação dos dois compostos parece trazer efeitos

ergogênicos através desses mecanismos de ação. No entanto, antes de abordarmos a citrulina malato, faremos uma abordagem sobre a citrulina e o malato, separadamente.

A L-citrulina é um aminoácido não essencial (sintetizado pelo organismo), sintetizado pelos hepatócitos no ciclo da uréia (Rabier et al. 1995; Rouge et al. 2007) e que participa da síntese do aminoácido L-arginina, num processo conhecido como citrulinação (Sessa et al. 1990, Lundberg et al. 2008, Takeda et al. 2011). Em latim, o nome que se dá a melancia é “citrulo”, que é o alimento do qual a L-citrulina foi primeiramente isolada (Wada, 1930; Mandel et al. 2005), sendo encontrada em grandes quantidades (Collins et al. 2007). Para entendermos a ação vasodilatadora da L-citrulina, precisamos primeiro compreender que em nosso organismo, uma molécula sinalizadora chave conhecida como óxido nítrico (NO) carrega a importante função de dilatar os vasos sanguíneos (Vallance et al. 1989; Rabier et al. 1995). A vasodilatação é um processo importante na musculatura em contração, pois propicia ao músculo a chegada de oxigenação (e remoção de produtos do metabolismo), conectando assim o metabolismo muscular ao metabolismo cardiovascular e pulmonar, através do sistema sanguíneo (Petrovic et al. 2008). Dessa maneira, aumentos no fluxo sanguíneo muscular são esperados durante o exercício físico e se esse fenômeno puder ser incrementado, espera-se que haja incremento também no desempenho muscular e atlético. Dentro dessa perspectiva, o aminoácido L-citrulina participa indiretamente das vias de vasodilatação, pois aumenta a produção de L-arginina (como veremos a seguir), o substrato da enzima NO sintetase (NOS) (Vallance et al. 1989). A NOS é a enzima que converte L-arginina em NO, e quando o processo ocorre na parede dos vasos (o principal sítio de localização da enzima NOS, na sua isoforma endotelial), então o aumento no NO vascular é capaz de causar vasodilatação e com isso carrega o potencial de aumentar o fluxo sanguíneo e o desempenho (Vallance et al. 1989; Wu et al. 2000; Jobgen et al. 2006). Curiosamente, apesar de ser o substrato da NOS, o consumo de L-arginina através de via oral (de fácil acesso) não parece trazer benefícios sobre a vasodilatação dependente do NO em praticantes de atividade física (Bescos et al. 2012). Os motivos para a ausência de efeitos parecem estar ligados a uma extensa degradação da L-arginina no fígado (pela enzima arginase) (Schimke, 1964), antes de chegar a circulação, o que tornaria

sua administração oral de pouca utilidade para finalidades de vasodilatação durante o exercício (Schwedhelm et al. 2008).

Uma vez que a L-arginina apresenta baixa biodisponibilidade quando consumida por via oral, outras maneiras de aumentar a chegada de L-arginina nos vasos sanguíneos e tecidos (e com isso aumentar a produção de NO e o fluxo sanguíneo) são possíveis. Uma delas é a suplementação com L-citrulina, que possui a propriedade de ser convertida em L-arginina nos rins, através do processo de citrulinização (Sessa et al. 1990, Solomonson et al. 2003). Como veremos a seguir, esse aumento nos níveis de L-arginina (através do consumo de L-citrulina) explica grande parte dos efeitos ergogênicos da L-citrulina sobre a vasodilatação, a performance e o metabolismo. Outro mecanismo pelo qual a suplementação com L-citrulina pode aumentar o desempenho se dá pelo aumento na eliminação da amônia, que é produzida durante exercícios de alta intensidade. Durante exercícios intensos, ocorre aumentada produção de amônia, que se acumula no músculo esquelético quando a adenosina monofosfato (AMP, um sub-produto do ATP) é desaminada a inosina monofosfato (IMP) (Lowesnten & Goodman, 1978; Agteresch et al. 1999). O acúmulo de amônia, no músculo esquelético, tem sido correlacionado com o surgimento de fadiga (Briand et al., 1992). Dessa forma, a suplementação com L-citrulina facilitaria a detoxificação da amônia durante o exercício, e melhoraria o processo de recuperação (Vanuxem et al. 1986). Corroborando tais efeitos, verificou-se que a suplementação com L-citrulina (dose 2.4g) foi capaz de aumentar o tempo até a exaustão em bicicleta, realizado por indivíduos treinados e suplementados pré-exercício, (Suzuki et al., 2016). Quando comparados os efeitos da L-arginina e da L-citrulina em doses equivalentes (L-citrulina = 6 g + 4.3 g de maltodextrina /d e L-arginina = 6 g + 4.3 g de maltodextrina /d), foi observado que a L-citrulina apresentou efeitos ergogênicos mais favoráveis do que a L-arginina sobre a cinética de oxigênio, o tempo até a exaustão (e o trabalho total) e a pressão sanguínea durante um exercício de alta intensidade, realizado em bicicleta (Bailey et al. 2015). Contudo, outros trabalhos não sustentaram o mesmo incremento de desempenho (Hickner et al. 2006; Cutrufello et al. 2015). De maneira geral, a suplementação com citrulina apresenta efeitos ergogênicos em algumas modalidades, mas demonstra ausência de efeitos em outros estudos, e poucas evidências sobre efeitos

ergogênicos em indivíduos treinados (Glenn et al. 2016; Farney et al. 2017), mesmo sendo capaz de aumentar a produção de metabólitos do NO (Solomonson, 2003). Por essas e outras razões a L-citrulina tem sido conjugada com o malato, no intuito de melhorar o desempenho.

O malato ou ácido málico é um composto encontrado em alguns alimentos (especialmente com sabor azedo como a maçã, a pêra, o tomate e a cereja), enquanto o malato é o ácido málico ligados a íons ou sais, sendo conhecidos como “malatos”, muito utilizados como conservantes. O malato é também um intermediário do ciclo de Krebs, de onde se deriva a produção de energia aeróbica nas células (Bendahan et al. 2002). Dessa forma, sua suplementação apresenta o potencial de aumentar a geração de energia aeróbica através de reações anapleróticas (reações que formam intermediários metabólicos), e que agem no sentido de dar continuidade ao processo de geração de energia aeróbica, via ciclo de Krebs (Gibala et al., 2000). Para isso, o malato desempenha um papel central na transferência da molécula de NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo), do citoplasma celular para a mitocôndria (devido à impermeabilidade da membrana mitocondrial interna ao NADH) (Purvis & Lowenstein, 1961). Isso ocorre num processo denominado “lançadeira malato-aspartato”, onde o oxalacetato citoplasmático recebe hidrogênios do NADH e os lança no interior das mitocôndrias, sob a forma de malato. Na sequência, o malato é convertido a aspartato (na matriz mitocondrial), e esse aspartato é lançado para o citoplasma celular (Dawson et al. 1979). No citoplasma, é então reconvertido a oxalacetato, onde pode reiniciar um ciclo de transporte de íons hidrogênio, oriundos do NADH citoplasmático (Dawson et al. 1979). O resultado final é a possibilidade de lançar íons hidrogênio para o interior das mitocôndrias na dependência do malato (e do aspartato), e esses íons hidrogênio podem ser transformados em energia na cadeia de transporte de elétrons (Eto et al. 1999). Se o processo ocorrer com maior velocidade, existe a possibilidade de maior geração de energia aeróbica. Não só a suplementação com malato pode aumentar a geração de energia dessa maneira (Wu et al. 2007), mas também a suplementação com aspartato parece ser capaz de fazê-lo (o outro aminoácido participante dessa reação) (Lancha-Jr et al. 1995).

Em relação ao malato e o desempenho, um estudo realizado em camundongos demonstrou um aumento de quatro vezes na geração de

intermediários do ciclo de krebs no início do exercício após sua suplementação isolada, durante 30 dias (0.210 e 0.630 g/kg) (Wu et al. 2007). Neste estudo, a capacidade de esforço (natação forçada) mostrou-se aumentada em 26,1% e 28,5%, respectivamente (Wu et al. 2007) e a atividade da enzima malato desidrogenase hepática (uma marcadora da atividade da lançadeira malato-aspartato) também mostrou incremento nos animais suplementados. Isso foi interpretado pelos autores como benéfico para o desempenho, dado que as concentrações de lactato plasmático também se mostraram reduzidas nos animais suplementados. Uma possibilidade é que tenha havido aumento na remoção do lactato e utilização do mesmo como fonte energética pelo fígado (Wu et al. 2007).

A respeito da citrulina malato, pesquisas recentes tem investigado seu papel no desempenho em exercícios de força. Nos estudos com seres humanos, a dosagem que tem mostrado efeitos ergogênicos pré-exercício é de 6 a 8 gramas e os resultados são o aumento no número de repetições realizadas em exercícios submáximos (até a falha concêntrica) e o trabalho total realizado pelos sujeitos, após múltiplas séries de exercício de força (para os músculos do tronco ou das pernas) (Perez-Guisado & Jakeman, 2010; Wax et al., 2016; Wax et al., 2015; Glenn et al. 2017). Contrariamente, um estudo recente estudando as mesmas variáveis falhou em demonstrar efeitos ergogênicos da citrulina malato no exercício de força (Gonzales et al. 2017) ou na recuperação muscular (Da Silva et al. 2017). Os efeitos ergogênicos da citrulina malato também já foram observados em mulheres submetidas ao exercício de força (Glenn et al. 2017). Em relação a seus efeitos ergogênicos em modalidades esportivas, foi demonstrado que a suplementação aguda com citrulina malato em tenistas profissionais da categoria master (mulheres com idade média de 51 anos, ingestão de dose aguda de 8 gramas 60 minutos antes do exercício), apresentaram aumento da força máxima de preensão manual e também da potência anaeróbica máxima e explosiva, avaliadas através do teste de wingate em bicicleta estacionária (Glenn et al. 2016). Em contrapartida, em estudo realizado com ciclistas treinados, o consumo de 12 gramas de citrulina malato 60 minutos antes do exercício, seguido de uma bateria de testes físicos (compostos por exercícios aeróbicos e anaeróbicos em bicicleta), não demonstrou aumento no desempenho (Cuniffe et al. 2016). Em outro estudo,

dessa vez envolvendo jogadores profissionais da modalidade handebol, a suplementação com citrulina malato foi testada ao longo de 4 semanas de treinamento (3 gr/d divididas em três tomadas diárias junto com as refeições). Os testes foram realizados antes e após as 4 semanas de suplementação, sendo a variável avaliada a produção de lactato sanguíneo, avaliada no repouso, no final do esforço, após 5 minutos de recuperação e após 20 minutos de recuperação. Nesse estudo não houve grande detalhamento sobre o programa de treinamento realizado. Os autores reportaram diminuição da lactacidemia sanguínea no período de recuperação imediatamente pós-exercício, o que foi interpretado pelos autores como benéfico para o desempenho (Kiyici et al. 2017).

Nos estudos que puderam evidenciar melhora no desempenho, os mecanismos supra-citados de ação em relação as duas substâncias (citrulina e malato), possivelmente respondem pelos efeitos ergogogênicos da citrulina malato. Poucos estudos compararam os efeitos isolados da citrulina ou do malato contra os efeitos da citrulina malato, o que dificulta esse tipo de comparação entre os suplementos. Por outro lado, ainda não é clara a razão pela qual diversos estudos falharam em observar seus efeitos ergogênicos. Um motivo bastante relatado, é que as modalidades de exercício empregadas e/ou os testes de esforço utilizados para avaliar seus benefícios sobre o desempenho, não foi adequado ou compatível com os efeitos ergogênicos da citrulina malato. A esse respeito, relata-se um tempo de recuperação muito longo entre as séries que, por permitirem a completa recuperação metabólica muscular, não garantiriam a ação efetiva desse suplemento. Nesses casos, a recuperação excessiva (teste inadequado) permitiria a ressíntese de ATP em seus níveis basais, neutralização da acidose muscular e diminuição do acúmulo de amônia, variáveis que supostamente seriam melhoradas pela suplementação com citrulina malato (Wax et al. 2015). Como a maioria dos estudos utilizou doses que foram efetivas em diversas condições (8-12 gramas 1 hora antes do exercício), provavelmente a questão da dose não seria um impedimento para se observar efeitos ergogênicos. Concluímos que apesar de diversos estudos observarem efeitos ergogênicos positivos da citrulina malato, outros estudos são necessários para se elucidar a discrepância observada até o presente momento.

Sais de cetona

O uso do jejum com o intuito de provocar modificações benéficas no metabolismo foi descrito no ano 400 antes de cristo (A.C.) no livro intitulado “O tratado do corpo Hipocrático” (Cordás & Claudino, 2002). Nesta mesma coleção, os autores de “Epidemia” descrevem o caso de um homem que foi curado da doença epilética devido à completa abstinência de alimentos e bebidas (Brock, 1977). À luz da ciência atual, o jejum e suas propriedades curativas na doença epilética estão relacionados com o processo de desintegração incompleta dos ácidos graxos no fígado. Isso se dá, por que na ausência ou redução importante dos carboidratos, o fígado passa de órgão utilizador de carboidratos e sintetizador de lipídios a “queimador” de lipídios e sintetizador de corpos cetônicos, este último o produto da desintegração incompleta dos ácidos graxos no fígado (Kossoff, 2011). Os corpos cetônicos (três moléculas denominadas acetoacetato, 3-hidroxiacetato e acetona, respectivamente), são compostos ricos em energia (especialmente o acetoacetato e o 3-hidroxiacetato), sendo transportados do fígado para a corrente sanguínea e utilizado por órgãos como o coração, córtex renal, músculos esqueléticos e cérebro (Evans, 2017). É no cérebro que os corpos cetônicos produzidos pelo jejum (acima descrito) exercem seus efeitos anti-convulsivantes, através de mecanismos diversos que vão desde alterações na síntese de ATP até modificações na excitabilidade neuronal e maior síntese de neurotransmissores inibitórios (Freeman et al. 2006).

Além do jejum (que tem duração limitada por óbvias razões energéticas), existe uma dieta que leva o organismo a produzir corpos cetônicos, conhecida como dieta cetogênica (Wheless, 2004). De maneira geral, a dieta cetogênica preconiza que o consumo de energia diário seja realizado na proporção de 5% de carboidratos, 15% de proteínas e 80% de gorduras, com variações (Robinson & Williamson, 1980; Laffel, 1999). A dieta cetogênica tem sido utilizada com relativos graus de sucesso no tratamento da epilepsia (Kossoff et al., 2006), diabetes (como uma forma de se obter os benefícios do jejum, mas de maneira prolongada) e também no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica (por razões concernentes ao aumento na oxidação de lipídios e outros como a redução do apetite) (Bistrian et al., 1976, Gumbiner et al. 1996, Boden et al., 2005, Dashti et al, 2006). Ao se eliminar quase completamente os carboidratos da dieta, (mas permitindo o consumo de gorduras e proteínas em graus variáveis), desloca-se o metabolismo energético, da oxidação da glicose para a

oxidação dos ácidos graxos (Evans et al., 2017). No fígado, ao fazer isso, parte dessas gorduras não é completamente oxidada no ciclo de Krebs (devido à diminuição da produção do oxalacetato oriundo da glicose), dando origem então à produção endógena de corpos cetônicos, conforme descrito anteriormente (Fukao et al. 2004) (Figura 1).

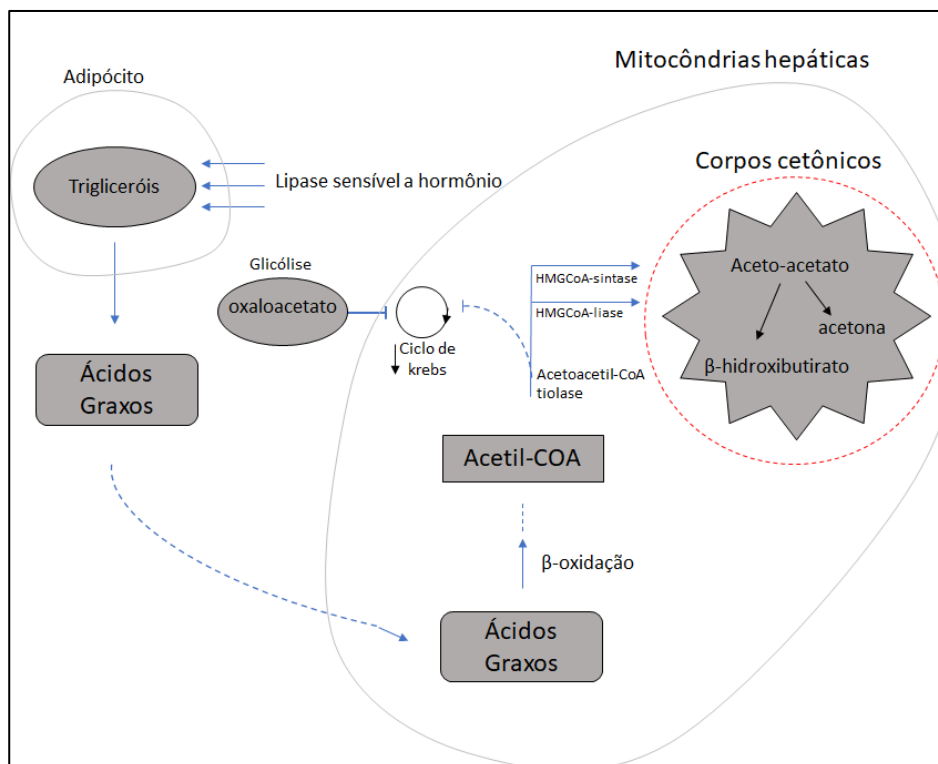


Figura 1 - **Cetogênese**. Os corpos cetônicos são produzidos a partir dos **ácidos graxos**. Estes, por sua vez, são oriundos dos **triacilgliceróis** estocados nos adipócitos ou a partir dos lipídios dietéticos. Os ácidos graxos (ligados à albumina) são transportados às mitocôndrias do fígado, onde são submetidos a beta-oxidação, originando a **acetil-CoA**. Em estado de restrição de carboidratos, o **oxaloacetato**, que pode ser oriundo da reação de descarboxilação do piruvato (pela enzima piruvato carboxilase), advindo da molécula de glicose, tem sua produção reduzida. Essa redução no oxaloacetato pode ocasionar acúmulo de acetil-CoA no ciclo de Krebs. Como consequência desse acúmulo, corpos cetônicos são produzidos (**acetoacetato, acetona e B-hidroxibutirato**), no processo denominado cetogênese. Os corpos cetônicos produzidos no fígado têm diferentes destinos metabólicos, exercendo efeitos em diversos órgãos e tecidos. Eles são também uma fonte potencial de energia no **músculo esquelético**, inclusive durante o exercício, em estados de restrição de carboidratos. É importante lembrar que os corpos cetônicos também podem ser ingeridos diretamente na forma **oral**, demonstrando efeitos ergogênicos quando consumidos **antes do exercício**. Nesse caso, seu maior destino metabólico não é o fígado, e sim a musculatura esquelética, sendo oxidados a CO₂ e água, através do processo denominado **cetólise** (para maior clareza, o leitor é dirigido a consultar o texto).

Quando a produção de corpos cetônicos ocorre ao longo de alguns dias, o organismo aumenta os níveis plasmáticos de cetonas atingindo o estado de “cetose”, sendo referido como cetose nutricional quando oriunda do baixo consumo dietético de carboidratos (Phinney et al. 1983) e cetose diabética quando oriunda dos baixos níveis de insulina apresentado por indivíduos diabéticos em estado descompensado (especialmente indivíduos diabéticos do tipo 1) (Krebs, 1966, Cahill, 2006) . Sinais físicos de que o corpo está em estado de cetose são, mas não estão restritos a: sede, vontade de urinar frequentemente, hálito “adocicado” e diminuição do apetite, possivelmente devido a ação direta dos corpos cetônicos somada a modificações nos níveis de hormônios que influenciam o apetite, como grelina e leptina (Sumithran et al 2013). O último efeito é desejável em indivíduos que buscam a dieta cetogênica como forma de reduzir o volume ponderal (Paoli et al., 2013).

À primeira vista, é difícil especular de que maneira a produção de corpos cetônicos poderia ser benéfica em esportes de resistência ou de força. No âmbito esportivo, o lançamento do livro “Dieta Anabólica” causou surpresa entre os praticantes de fisiculturismo na década de 90, por ser uma modalidade que prima pelo aprimoramento da composição corporal (níveis baixíssimos de gordura são desejáveis para a competição). Neste livro, que foi um *best seller* à época, o Dr. Mauro DiPasquale preconizou o alto consumo de gorduras para os fisiculturistas, aparentemente um contrassenso para aqueles que visam baixos níveis de gordura corporal. A ideia por trás desse conceito seria de que esses indivíduos com grande massa muscular (que são sítios potenciais de oxidação de lipídios), ao ingerir poucos carboidratos, manteriam baixos seus níveis de insulina sanguínea. Isso ajudaria na lipólise (a insulina é um hormônio envolvido na estocagem de macronutrientes e sua diminuição levaria a utilização das reservas corporais, ao invés da estocagem), e promoveria maior oferta de ácidos graxos aos músculos. De fato, em estudo realizado com seres humanos, a infusão de glicose sanguínea modificou o destino metabólico dos ácidos graxos (também infundidos), sendo majoritariamente armazenados na presença de insulina, e oxidados na sua ausência, o que corrobora os princípios da dieta cetogênica (Sidossis, et al. 1996). Outra premissa por trás da dieta anabólica, e diferentemente da dieta cetogênica “médica”, é a preocupação de se ingerir altas quantidades de proteínas. Como as proteínas e os aminoácidos são os

substratos para a síntese proteica (e muitos aminoácidos como os de cadeia ramificada são tidos como anti-catabólicos), um alto consumo proteico faria sentido do ponto de vista da preservação da massa muscular, o qual, acompanhado pela maior queima de gorduras, seria indicado para indivíduos interessados no aprimoramento da composição corporal (Guimarães-Ferreira et al., 2014). Apesar dos qualificadores descritos acima, um ponto de preocupação com a dieta cetogênica seria com a geração de energia muscular em certas modalidades esportivas. Como o glicogênio muscular é a fonte majoritária de energia durante exercícios de alta intensidade, seu baixo consumo poderia dificultar a reposição dos estoques musculares após uma sessão intensa de exercícios, prejudicando o desempenho nas sessões posteriores. Esses fatores serão discutidos a seguir.

Em relação à composição corporal, um estudo recente realizado por Wilson et al. (2017) em indivíduos treinados submetidos a 10 semanas de treinamento de força (dieta tradicional versus dieta cetogênica), observou aumentos na massa muscular de 2,4% e 4,4% (dieta tradicional ocidental versus dieta cetogênica, respectivamente), não diferindo significativamente entre os grupos. Em relação à diminuição do tecido adiposo, houve redução significativa nos dois grupos (2,2kg e 1,5kg respectivamente), não havendo diferença entre as dietas (Wilson et al. 2017). Nas variáveis força e potência muscular, ambas as dietas associadas ao treinamento levaram ao aumento da força e da potência muscular (Wilson et al. 2017). Em outro estudo, realizado com ratos exercitados em modelo de força em esteira rolante durante 6 semanas, nos mesmos moldes descritos no protocolo com seres humanos (ambos os grupos foram submetidos ao treinamento, sendo que um grupo recebeu dieta tradicional ocidental e o outro grupo dieta cetogênica), não se observou diferença significativa na massa muscular entre os dois grupos, embora o treinamento tenha sido efetivo em aumentar a massa muscular (Roberts et al. 2016). Um terceiro estudo realizado também em ratos e empregando metodologia similar, porém dessa vez sem sobrecarga (6 semanas de treinamento em esteira rolante, corrida voluntária), não observou-se superioridade de nenhum tipo de dieta sobre a redução da gordura corporal (Holland et al. 2016). Contudo, as variáveis: triglicerídeos hepáticos, insulina plasmática, glicemia, triglicerídeos plasmáticos e colesterol total, mostraram-se todas reduzidas no grupo alimentado com dieta cetogênica

comparado ao grupo dieta tradicional, sendo ambos treinados da mesma forma (Holland et al. 2016). Pode-se concluir desses estudos que a dieta cetogênica, por restringir os carboidratos, não limita o desempenho ou o ganho de massa muscular no treinamento de força (sob as condições acima descritas) em ratos ou seres humanos. Interessantemente, a dieta cetogênica não demonstrou efeitos superiores na redução da gordura corporal conforme o esperado, o que sugere que ao menos nessa modalidade (que depende mais do metabolismo anaeróbico), o emprego dessa dieta não forneça vantagens na composição corporal. Contudo, os efeitos demonstrados sob o metabolismo de lipídeos e da glicose nos ratos exercitados voluntariamente em esteira rolante indicaram um perfil metabólico mais saudável no grupo submetido à dieta cetogênica, o que abre perspectivas de sua associação com o exercício na melhora da saúde.

Embora a dieta cetogênica abra a perspectiva de aumento no desempenho, aprimoramento da composição corporal ou melhora no perfil metabólico, quando associada a atividades físicas, uma dificuldade inerente a essa dieta é a privação dos carboidratos, a qual pode ser inconveniente para algumas pessoas, causando efeitos colaterais que vão desde a dificuldade para dormir até a ausência de se ingerir alimentos com sabor doce (Paoli et al. 2013). Outra dificuldade é a ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis, como o desconforto gastrointestinal provocado pelo alto consumo de gorduras, além da própria palatabilidade da dieta rica em gorduras, a qual é agradável para alguns e desagradável para outros (Cai et al. 2017). Uma terceira dificuldade, essa especialmente importante para indivíduos praticantes de atividades físicas, é a queda no desempenho no início da dieta cetogênica (Leveritt et al. 1999; Phinney et al. 1983). Com essas limitações em mente, criaram-se métodos alternativos para aumentar as concentrações de cetona sanguíneas, sem os desafios de enfrentar uma dieta com severa restrição de carboidratos e rica em lipídios.

Antes de falarmos sobre os possíveis efeitos ergogênicos dos sais de cetona, é importante falar sobre as razões que poderiam levar alguém a querer ingerir sais de cetona associados ao exercício, e para isso tem-se que fazer um raciocínio inverso. Na maior parte das modalidades esportivas, o aumento do glicogênio muscular constitui uma vantagem, por que este, além de limitado em suas quantidades, tem sua utilização aumentada de acordo com a intensidade do exercício. Assim, estratégias envolvendo a nutrição e treinamento físico, têm

sido empregadas com o intuito de induzir aumento (ou supercompensação) nas reservas de glicogênio muscular e com isso prolongar o desempenho (Burke, 2015). No entanto, essa não é a única forma de se manipular os estoques de glicogênio muscular. A restrição de carboidratos, por exemplo, induz ao aumento na oxidação de gorduras na musculatura esquelética, especialmente durante exercícios de longa duração e isso, paradoxalmente, leva à preservação do glicogênio muscular, uma adaptação que pode ser essencial para o desempenho em provas longas (Cox et al. 2016). Além da restrição de carboidrato induzir preservação do glicogênio muscular e oxidação de gorduras, um terceiro fator que pode ajudar no aumento do desempenho, é a produção de corpos cetônicos. Esses corpos cetônicos, carregam o potencial de produzir energia adicional no músculo (potencial ergogênico), sendo utilizados pelo cérebro e outros órgãos como fonte de energia (Paoli et al. 2015).

Levando-se em consideração que os corpos cetônicos carregam o potencial de serem utilizados pelo músculo em contração (num processo denominado cetólise, que é a oxidação completa de corpos cetônicos a CO_2 e água), e que entrar “naturalmente” em estado de cetose envolve uma série de adaptações fisiológicas que levam dias para ocorrer, pensou-se em um modo mais prático de se induzir cetose no organismo. Esse modo seria o consumo de cetona, sob a forma de suplemento. Conforme descrito anteriormente, o termo “corpos cetônicos” refere-se à produção do acetoacetato, 3-hidroxiacetato e acetona, através do acúmulo do acetil-CoA mitocondrial nos hepatócitos (Fukao et al. 2004). Apesar do termo “corpos cetônicos” referir-se aos três metabólitos, somente o acetoacetato e a acetona são considerados tecnicamente cetonas (um grupo carbonil ligados a dois átomos de hidrogênio) (Insel et al. 2016). O 3-hidroxiacetato é um corpo cetônico, mas não é considerado uma cetona, pois seus átomos de hidrocarbono são substituídos por um grupamento hidroxila (Insel et al. 2016). Essas características conferem aos corpos cetônicos diferentes identidades em relação a sua capacidade de geração de energia e destino metabólico. Enquanto a maior parte da acetona é excretada na urina e na expiração, o acetoacetato e o 3-hidroxiacetato são transportados do sangue para os tecidos extra-hepáticos com alta demanda metabólica, como o cérebro, coração e músculo esquelético (Hagenfeldt & Wahren, 1968, Wahren et al., 1984, Evans et al. 2017). Estes, após atravessarem as membranas plasmática

e mitocondrial, são convertidos de volta a acetil-CoA e utilizados como fonte de energia alternativa, pelo ciclo de Krebs (Newman & Verdin, 2014; Robinson et al. 1980).

As fórmulas comercialmente disponíveis de sais de cetona oferecem 8 a 12 gramas de 3-hidroxiacetato e 1 grama de sódio por dose, e o seu consumo é uma maneira rápida e prática de aumentar as concentrações corporais de corpos cetônicos. Ésteres de cetona também têm sido utilizados para aumentar a cetonemia, sendo que estes precisam ser convertidos a corpos cetônicos no fígado (Cox & Clarke. 2014). Enquanto a dieta cetogênica ou o jejum demoram dias para colocar o organismo em estado de cetose, a ingestão de suplementos de cetona pode aumentar rapidamente a cetonemia, atingindo concentrações plasmáticas máximas em torno de 1 a 2 horas (Clarke et al. 2012; Kemper et al. 2015). Em relação a sua eficiência energética, um estudo realizado no músculo cardíaco verificou um rendimento de 28% na eficiência do miocárdio em produzir energia, em resposta à administração de glicose associada à cetona, em comparação à geração de energia pela glicose isolada (Sato et al. 1995). Isso parece acontecer por que o 3-hidroxiacetato produz mais calor em seu processo de combustão do que os carboidratos (Veech, 2004). No entanto, o quociente respiratório (razão de troca respiratória) para o 3-hidroxiacetato é o mesmo que o da glicose (0,89).

A fim de avaliar essas propriedades bioquímicas dos sais de cetona sobre o desempenho, alguns estudos foram realizados tanto em animais quanto em seres humanos, mas o número de investigações ainda é escasso devido a sua recente utilização. Em um estudo recente realizado por Cox et al. (2016) foi investigado o efeito da suplementação com éster de cetona (573mg/kg) em comparação com bebida carboidratada em vários estudos diferentes, todos realizados em atletas de endurance. Neste importante estudo, foram avaliadas desde medidas plasmáticas de substratos energéticos, até biópsias musculares e produção de metabólitos (análise metabolômica). Na variável desempenho (1h de ciclismo em esteira rolante a 75% da potência máxima seguida de suplementação com carboidratos ou éster de cetona + carboidratos, seguida por teste contra o tempo por mais 30 minutos), os atletas suplementados com éster de cetona + carboidratos aumentaram significativamente a distância máxima percorrida (~2%) e diminuíram significativamente a produção de lactato

sanguíneo, em comparação ao grupo suplementado apenas com carboidratos (Cox et al. 2016). Interessantemente, a suplementação com o éster de cetona também aumentou a utilização de triglicerídeos intra-musculares (mesmo na presença de quantidades significativas de carboidratos na bebida), o que indica um deslocamento, da oxidação de carboidratos para a oxidação de ácidos graxos na musculatura (mesmo na presença de carboidratos dietéticos), um efeito diferente daquele induzido pela dieta cetogênica, em que há aumentada oxidação de gorduras e diminuída oxidação de carboidratos mas há pouco carboidrato disponível (Cox et al. 2016). Outro achado interessante desse estudo e que corrobora o exposto previamente é o de que a suplementação com o éster de cetona induziu a preservação do glicogênio muscular ao final do teste de exercício (Cox et al. 2016). As razões para esse achado não são claras. Contudo, os autores especularam que a aumentada oxidação de cetona e de lipídios poderia ter inibido a velocidade da glicólise, conforme proposto por Randle (1962) (Cox et al. 2016). De fato, os autores também investigaram os intermediários da via glicolítica, e estes mostraram-se diminuídos na musculatura dos indivíduos suplementados com o éster de cetona. As implicações são de que, em atividades de endurance o éster de cetona, pode modificar a hierarquia de utilização de nutrientes em favor da cetona e dos lipídios, poupando o glicogênio muscular. Em contrapartida, a redução da atividade glicolítica pode fazer com que o atleta perca potência, especialmente em atividades que dependam da glicólise anaeróbica, mas essa possibilidade precisa ser mais bem investigada. A esse respeito, O'malley et al. (2017) testaram os efeitos do 3-hidroxiacetato sobre a oxidação de lipídios e o desempenho aeróbico em indivíduos suplementados com 3-hidroxiacetato (0,3g/kg) e indivíduos suplementados com substância placebo. As variáveis avaliadas foram a oxidação de lipídios em exercício de 30, 60 e 90% do $Vo_{2máx}$. e também um teste de bicicleta contra o tempo (desempenho aeróbico e anaeróbico). Conforme demonstrado previamente, a oxidação de lipídios aumentou no grupo suplementado com 3-hidroxiacetato nas intensidades submáximas de 30 e 60% do $Vo_{2máx}$. Contudo, na atividade de alta intensidade (teste contra o tempo), o desempenho no grupo suplementado com sais de cetona mostrou-se menor.

Em outro estudo recente, que levou em consideração as propriedades energéticas do éster de cetona enquanto substrato energético, o impacto de sua suplementação sobre a reposição de glicogênio muscular após uma sessão de depleção foi investigada (Holdsworth et al. 2017). Neste estudo, pelas suas propriedades energéticas, o efeito da suplementação com ésteres de cetona sobre a reposição do glicogênio muscular foi investigada. O desenho experimental desse estudo foi composto por exercício de depleção do glicogênio muscular em bicicleta ergométrica (115 min.) seguido de: a) Suplementação com solução controle e infusão de salina; b) Suplementação com solução controle e infusão de glicose; e c) Suplementação com solução de éster de cetona (615mg/kg) seguida de infusão de glicose. A glicose foi infundida durante 120 minutos e as taxas de infusão foram reportadas como altas (10mM), sendo comparáveis a ingesta ótima de carboidratos dietéticos pela alimentação (da ordem de 1,0 a 1,2g/kg por 4 a 6 horas). Como resultados os autores reportaram que, no grupo suplementado com éster de cetona, o glicogênio muscular aumentou em níveis 50% superiores àqueles observados nos outros dois grupos. O éster de cetona também mostrou-se insulínico (secretor de insulina) neste estudo, o que pode ter contribuído para a melhor reposição do glicogênio muscular.

Das informações acima, concluímos que a cetose é um fenômeno com amplas repercussões na medicina e no desempenho, sendo tradicionalmente induzida através da dieta cetogênica. A dieta cetogênica em si, não parece trazer muitos benefícios para o desempenho físico. Quanto à composição corporal, ainda há carência de mais estudos, embora medidas como os exercícios aeróbicos em jejum sejam amplamente utilizados por fisiculturistas, com o intuito de melhorar a composição corporal. Os sais de cetona com a finalidade esportiva parecem ser uma estratégia muito interessante, especialmente por suas propriedades de aumento na oxidação de lipídios mesmo na vigência de carboidratos dietéticos, o que pode trazer importantes repercussões no aprimoramento da composição corporal além de implicações para a saúde, especialmente relacionadas ao metabolismo. O desempenho esportivo em diferentes modalidades, assim como os exercícios de força, ainda necessitam ser avaliados. Entretanto, eles podem ser prejudicados em algumas

modalidades de alta intensidade, justamente pelo desvio nas vias de produção de energia.

Referências Bibliográficas

Arts IC, Coolen EJ, Bours MJ, Huyghebaert N, Stuart MA, Bast A, Dagnelie PC: Adenosine 5' -triphosphate (ATP) supplements are not orally bioavailable: a randomized, placebocontrolled cross-over trial in healthy humans. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012. 9:16. 18.

Agteresch, H. J.; Dagnelie, P. C. et al. Adenosine triphosphate: established and potential clinical applications. *Drugs.* 1999. 58 211-232.

Bailey, S. J.; Blackwell, J. R.; Lord, T. Vanhatalo, A.; Winyard, P.G.; Jones, A. M. L-Citrulline supplementation improves O₂ uptake kinetics and high-intensity exercise performance in humans. *J Appl Physiol.* 2015.119: 385–395.

Bangsbo J, Krstrup P, González-Alonso J, Saltin B. ATP production and efficiency of human skeletal muscle during intense exercise: effect of previous exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001. Jun;280(6):E956-64.

Bendahan, D.; Mattei, J. P.; Ghattas, B.; Confort-gouny, S.; Le, Guern. M. E.; Cozzone, P. J. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br J Sports Med.* 2002. 36: 282-289.

Bescos, R.; Sureda, A.; Tur, J. A.; Pons, A. The effect of nitric oxide-related supplements on human performance. *Sports Med.* 2012. 42:99–117.

Bistrrian BR, Blackburn GL, Flatt JP, Sizer J, Scrimshaw NS, Sherman M. Nitrogen metabolism and insulin requirements in obese diabetic adults on a proteinsparing modified fast. *Diabetes.* 1976. 25: 494–504.

Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2005. 142: 403–411. 35

Briand, J.; Blehaut, H.; Calvayrac, R.; Laval-martin, D.; Use of a microbial model for the determination of drug effects on cell metabolism and energetics: study of citrulline-malate. *Biopharm. Drug Dispos.* 1992. 13, 1–22.

BROCK, AJ. *Greek Medicine – being extracts illustrative of medical writers from Hippocrates to Galen.* New York: AMS Press, 1977.

Burke LM. Re-Examining High-Fat Diets for Sports Performance: Did We Call the 'Nail in the Coffin' Too Soon? *Sports Med.* 2015. 45 Suppl 1, S33-49.

Cahill Jr GF. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006. 26: 1–22.

Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan CM. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr.* 2017. 13(6):528-536.

Clarke K¹, Tchabanenko K, Pawlosky R, Carter E, Todd King M, Musa-Veloso K, Ho M, Roberts A, Robertson J, Vanitallie TB, Veech RL. Kinetics, safety and tolerability of (R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate in healthy adult subjects. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012. Aug;63(3):401-8.

Collins, J. K.; Wu, G.; Perkins-Veazie, P.; Spears, K.; Claypool, P. L.; Baker, R. A.; Clevidence, B. A. Watermelon consumption increases plasma arginine concentrations in adults. *Nutrition.* 2007. Mar;23(3):261-6.

Coolen EJ, Arts IC, Bekers O, Vervaet C, Bast A, Dagnelie PC: Oral bioavailability of ATP after prolonged administration. *Br J Nutr.* 2011. 105:357–366

CORDÁS, Táci; CLAUDINO, Angélica. Transtornos alimentares: fundamentos históricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2002. 24(3): 03-06.

Cox PJ, Clarke K. Acute nutritional ketosis: implications for exercise performance and metabolism. *Extrem Physiol Med*. 2014. Oct 29;3:17.

Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Willerton K, Evans R, Smith A, Murray AJ, Stubbs B, West J, McLure SW, King MT, Dodd MS, Holloway C, Neubauer S, Drawer S, Veech RL, Griffin JL, Clarke K. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metab*. 2016. 9;24(2):256-68.

Cunniffe, B.; Papageorgiou, M.; O'Brien, B.; Davies, N. A.; Grimble, G. K.; Cardinale, M. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res*. 2016. Sep;30(9):2638-47.

Cutrufello, P. T.; Gadowski, S. J.; Zavorsky, G. S. The effect of l-citrulline and watermelon juice supplementation on anaerobic and aerobic exercise performance. *J Sports Sci*. 2015. 33: 1459-1466.

Da Silva, D. K.; Jacinto, J. L.; De Andrade, W. B.; Roveratti, M. C.; Estoche, J. M.; Balvedi, M. C. W.; De Oliveira, D. B.; Da Silva, R. A.; Aguiar, A. F. Citrulline Malate Does Not Improve Muscle Recovery after Resistance Exercise in Untrained Young Adult Men. *Nutrients*. 2017. Oct 18;9(10). pii: E1132.

Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK et al. Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem*. 2006. 286: 1–9

Dawson, A. G. Oxidation of cytosolic NADH formed during aerobic metabolism in mammalian cells. *Trends Biochem Sci*. 1979. 4:171–176.

Eto, K.; Suga, S.; Wakui, M.; Tsubamoto, Y.; Terauchi, Y.; Taka, J.; Aizawa, S.; Noda, M.; Kimura, S.; Kasai, H.; Kadowaki, T.: NADH shuttle system regulates KATP channel- dependent pathway and steps distal to cytosolic Ca²⁺

concentration elevation in glucose induced insulin secretion. *J Biol Chem.* 1999. 274: 25386–25392.

Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol.* 2017. 595(9):2857-2871.

Farney, T. M.; Bliss, M. V.; Hearon, C. M.; Salazar, D. A.; The effect of citrulline malate supplementation on muscle fatigue among healthy participants. *Journal of Strength and Conditioning.* 2017.

Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E; Institute of Neurology IRCCS C. Mondino Foundation. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006. 68(2):145-80.

Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004. 70: 243–251.

Glenn, J. M.; Gray, M.; Wethington, L. N.; Stone, M. S.; Stewart, R. W. Jr.; Moyen, N. E. Acute citrulline malate supplementation improves upper- and lower-body submaximal weightlifting exercise performance in resistance-trained females. *Eur J Nutr.* 2017. Mar;56(2):775-784.

Glenn, J. M.; Gray, M.; Jensen, A.; Stone, M. S.; Vincenzo, J. L. Acute citrulline-malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female, masters athletes tennis players. *Eur J Sport Sci.* 2016. 16(8):1095–1103.

Gibala, M.J.; Young, M.E.; Taegtmeyer, H. Anaplerosis of the citric acid cycle: role in energy metabolism of heart and skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 2000.168, 657–665.

Gonzales, J. U.; Raymond, A.; Ashley, J.; Kim, Y. Does L-citrulline supplementation improve exercise blood flow in older adults? *Exp Physiol*. 2017. 1;102(12):1661-1671.

Gumbiner B, Wendel JA, McDermott MP. Effects of diet composition and ketosis on glycemia during very-low-energy-diet therapy in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1996. 63: 110–115.

Guimarães-Ferreira L, Cholewa JM, Naimo MA, Zhi XI, Magagnin D, de Sá RB, Streck EL, Teixeira Tda S, Zanchi NE. Synergistic effects of resistance training and protein intake: practical aspects. *Nutrition*. 2014. 30(10):1097-103.

Hagenfeldt L & Wahren J. Human forearm muscle metabolism during exercise. III. Uptake, release and oxidation of beta-hydroxybutyrate and observations on the beta-hydroxybutyrate/acetoacetate ratio. *Scand J Clin Lab Invest*. 1968. 21, 314-320.

Hickner, R. C.; Tanner, C. J.; Evans, C. A.; Clark, P. D.; Haddock, A.; Fortune, C.; Geddis, H.; Waugh, W.; Mccammon, M. L-citrulline reduces time to exhaustion and insulin response to a graded exercise test. *Med Sci Sports Exerc*. 2006. 38: 660-666.

Holdsworth DA, Cox PJ, Kirk T, Stradling H, Impey SG, Clarke K. A Ketone Ester Drink Increases Postexercise Muscle Glycogen Synthesis in Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2017. Sep;49(9):1789-1795.

Holland AM, Kephart WC, Mumford PW, Mobley CB, Lowery RP, Shake JJ, Patel RK, Healy JC, McCullough DJ, Kluess HA, Huggins KW, Kavazis AN, Wilson JM, Roberts MD. Effects of a ketogenic diet on adipose tissue, liver, and serum biomarkers in sedentary rats and rats that exercised via resisted voluntary wheel running. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016. 1;311(2):R337-51.

Jäger, R.; Roberts, M. D.; Lowery, R. P.; Joy, J. M. Cruthirds, C. L., Lockwood, C. M., ... & Wilson, J. M. Oral adenosine-5-triphosphate (ATP) administration

increases blood flow following exercise in animals and humans. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014. 11(1), 28.

Jobgen, W. S.; Fried, S. K.; Fu, W. J.; Meininger, C. J.; Wu, G. Regulatory role for the arginine nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem*. 2006. 17: 571-588.

Jordan, A. N.; Jurca, R.; Abraham, E. H.; Salikhova, A.; Mann, J. K.; Morss, G. M.; Church, T. S.; Lucia, A.; Earnest, C. P.: Effects of oral ATP supplementation on anaerobic power and muscular strength. *Med Sci Sports Exerc*. 2004. 36(6):983-990.

Kemper MF, Srivastava S, Todd King M, Clarke K, Veech RL, Pawlosky RJ. An Ester of β -Hydroxybutyrate Regulates Cholesterol Biosynthesis in Rats and a Cholesterol Biomarker in Humans. *Lipids*. 2015. Dec;50(12):1185-93.

Khakh, B. S.; Henderson, G.: ATP receptor-mediated enhancement of fast excitatory neurotransmitter release in the brain. *Mol Pharmacol*. 1998. 54(2):372–378.

Kichenin, K.; Seman, M.: Chronic oral administration of ATP modulates nucleoside transport and purine metabolism in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000. 294:126–133.

Kiyici, F.; Eroğlu, H.; Kishali, N. F.; Burmaoglu, G. The Effect of Citrulline/Malate on Blood Lactate Levels in Intensive Exercise. *Biochem Genet*. 2017. Dec;55(5-6):387-394.

Kossoff E. The fat is in the fire: ketogenic diet for refractory status epilepticus. *Epilepsy Curr*. 2011. 11: 88–89.

Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006. 47(2):421-4.

Krebs HA. The regulation of the release of ketone bodies by the liver. *Adv Enzyme Regul.* 1966. 4: 339–354

Kushmerick, M. J.; Conley, K. E.: Energetics of muscle contraction: the whole is less than the sum of its parts. *Biochem Soc Trans.* 2002. 30:227–231.

Insel P, Ross D, Bernstein M, et al. Spotlight on metabolism and energy balance. *Discovering nutrition.* Burlington: Jones and Bartlett Learning. 2016. p. 372–3.

Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Ver.* 1999. 15, 412-426.

Lancha-Jr, A.H.; Recco, M.B.; Abdalla, D.S.; Curi, R. Effect of aspartate, asparagine, and carnitine supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. *Physiol Behav.* 1995. 57(2):367-71.

Leveritt M, Abernethy PJ, Barry BK, Logan PA. Concurrent strength and endurance training. A review. *Sports Med.* 1999. 28(6):413-27.

Lowery, R. P.; Joy, J. M.; Rathmacher, J. A.; Baier, S. M.; Fuller, J. C. Jr; Shelley, M. C. II; Jäger, R.; Purpura, M.; Wilson, S. M.C.; Wilson, J. M. Interaction of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Free Acid and Adenosine Triphosphate on Muscle Mass, Strength, and Power in Resistance Trained Individuals. *J Strength Cond Res.* 2016. Jul;30(7):1843-54.

Lowesnten, J. M.; Goodman, M. N. The purine nucleotide cycle in skeletal muscle. *Federation Proceedings.* 1978. 37: 2308-12.

Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT: The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008. 7:156–167

Mandel, H.; Levy, N.; Izkovitch, S.; Korman, S.H. Elevated plasma citrulline and arginine due to consumption of *Citrullus vulgaris* (watermelon) *J Inherit Metab Dis.* 2005. 28 pp. 467-472.

Mortensen, S. P.; Thaning, P.; Nyberg, M.; Saltin, B.; Hellsten, Y.: Local release of ATP into the arterial inflow and venous drainage of human skeletal muscle: insight from ATP determination with the intravascular microdialysis technique. *J Physiol*. 2011. 589:1847–1857.

Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014. Nov;106(2):173-81.

O'Malley T, Myette-Cote E, Durrer C, Little JP. Nutritional ketone salts increase fat oxidation but impair high-intensity exercise performance in healthy adult males. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017. 42(10):1031-1035.

Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol*. 2015. 6: 27.

Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013. 67(8):789-96.

Parkin, J. M.; Carey, M. F.; Zhao, S.; Febbraio, M. A.: Effect of ambient temperature on human skeletal muscle metabolism during fatiguing submaximal exercise. *J Appl Physiol*. 1999. 86(3):902-908.

Pastor-Anglada, M.; Errasti-Murugarren, E.; Aymerich, I.; Casado, F. J.: Concentrative nucleoside transporters (CNTs) in epithelia: from absorption to cell signaling. *J Physiol Biochem*. 2007. 63:97–110.

Pérez-Guisado, J.; Jakeman, P. M. Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. *J Strength Cond Res*. 2010. 24(5): 1215–1222.

Petrovic, V.; Buzadzic, B.; Korac, A.; Vasilijevic, A.; Jankovic, A.; Micunovic, K.; Korac, B. Antioxidative defence alterations in skeletal muscle during prolonged

acclimation to cold: role of L-arginine/NO-producing pathway. *J Exp Biol.* 2008. 211: 114–120.

Phinney SD, Bistrian BR, Evans WJ, Gervino E, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: preservation of submaximal exercise capability with reduced carbohydrate oxidation. *Metabolism.* 1983. 32(8):769-76.

Purpura, M.; Rathmacher, J. A.; Sharp, M. H.; Lowery, R. P.; Shields, K. A.; Partl, J. M.; Wilson, J. M.; Jäger, R. Oral Adenosine-5'-triphosphate (ATP) Administration Increases Postexercise ATP Levels, Muscle Excitability, and Athletic Performance Following a Repeated Sprint Bout. *J Am Coll Nutr.* 2017. Mar-Apr;36(3):177-183.

Purvis, J.L.; Lowenstein, J.M. The relation between intra- and extramitochondrial pyridine nucleotides. *The journal Biological Chemistry.* 1961.

Rabier, D.; Kamoun, P. Metabolism of citrulline in man. *Amino Acids.* 1995. 9:299-316.

Rapaport, E.; Salikhova, A.; Abraham, E. H.: Continuous intravenous infusion of ATP in humans yields large expansions of erythrocyte ATP pools but extracellular ATP pools are elevated only at the start followed by rapid declines. *Purinergic Signal.* 2015. 11:251–262.

Rathmacher, J. A.; Fuller, J. C.; Baier, S. M.; Abumrad, N. N.; Angus, H. F.; Sharp, R. L. Adenosine-5-triphosphate (ATP) supplementation improves low peak muscle torque and torque fatigue during repeated high intensity exercise sets. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2012. 9(1), 48.

Roberts MD, Holland AM, Kephart WC, Mobley CB, Mumford PW, Lowery RP, Fox CD, McCloskey AE, Shake JJ, Mesquita P, Patel RK, Martin JS, Young KC, Kavazis AN, Wilson JM. A putative low-carbohydrate ketogenic diet elicits mild nutritional ketosis but does not impair the acute or chronic hypertrophic

responses to resistance exercise in rodents. *J Appl Physiol* (1985). 2016. 120(10):1173-85.

Robinson AM & Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Ver.* 1980. 60, 143-187.

Rouge, C.; Des Robert, C.; Robins, A.; Le Bacquer, O.; Volteau, C.; De La Cochetiere, M. F.; Darmaun, D. Manipulation of citrulline availability in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007. 293:1061–1067.

Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, Tsuchiya N, King MT, Radda GK, Chance B, Clarke K, Veech RL. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB J.* 1995. May;9(8):651-8.

Schwedhelm, E.; Maas, R. Freese, R.; Simg, D.; Lukacs, Z.; Jambrecina, A.; Spickler, W.; Schulze, F.; Boger, R. H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 2008. 65 (1):51-9.

Schimke, R. T. Enzymes of arginine metabolism in mammalian cell culture 1. Repressors of argininosuccinate synthetase and argininosuccinase. *J Biol Chem.* 1964. 239:136-145.

Sessa WC, Hecker M, Mitchell JA, Vane JR. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: L-glutamine inhibits the generation of L-arginine by cultured endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990. Nov;87(21):8607-11.

Sidossis LS, Stuart CA, Shulman GI, Lopaschuk GD, Wolfe RR. Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria. *J Clin Invest.* 1996. 98(10):2244-50.

Solomonson, L. P.; Flam, B. R.; Pendleton, L. C.; Goodwin, B. L.; Eichler, D. C. The caveolar nitric oxide synthase/arginine regeneration system for NO production in endothelial cells. *J Exp Biol.* 2003. 206: 2083-2087.

Sprague RS, Bowles EA, Achilleus D, Ellsworth ML: Erythrocytes as controllers of perfusion distribution in the microvasculature of skeletal muscle. *Acta Physiol.* 2011, 202(3):285–292.

Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J.I. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr.* 2013. 67(7):759-64.

Suzuki T, Morita M, Kobayashi Y, Kamimura A. Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double-blind randomized placebo-controlled 2-way crossover study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016. Feb 19;13:6.

Takeda, K.; Machida, M.; Kohara, A.; Omi, N.; Takemasa, T. Effects of citrulline supplementation on fatigue and exercise performance in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2011. 57: 246-250.

Vallance, P.; Collier, J.; Moncada, S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 2: 1989. 997-1000.

Vanuxem, P.; Vanuxem, D.; Fomaris, E.; Bernasconi, P. The role of lactate and ammonium in fatigue. *Gazette Medicale.* 1986. 7: 62–72.

Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004. Mar;70(3):309-19.

Wada, M. Iber Citrullin, eine neue AminosJure im PreKsaft der Wassermelone, *Citrullus vulgaris* schrad. *Biochem.* 1930. Z 224: 420-429.

Wahren J, Sato Y, Ostman J, Hagenfeldt L & Felig P. Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin-dependent diabetics at rest and in response to exercise. *J Clin Invest.* 1984. 73, 1367-1376.

Wax, B.; Kavazis, A. N.; Luckett, W. Effects of Supplemental Citrulline-Malate Ingestion on Blood Lactate, Cardiovascular Dynamics, and Resistance Exercise Performance in Trained Males. *J Diet Suppl.* 2016. 13(3):269-82.

Wax, B.; Kavazis, A. N.; Weldon, K.; Sperlak, J. Effects of supplemental citrulline malate ingestion during repeated bouts of lower-body exercise in advanced weightlifters. *J Strength Cond Res.* 2015. 29: 786-792.

Wheless JW. Nonpharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies of childhood. *Epilepsia.* 2004. 45 Suppl 5:17-22.

Wilson JM, Lowery RP, Roberts MD, Sharp MH, Joy JM, Shields KA, Partl J, Volek JS, D'Agostino D. The Effects of Ketogenic Dieting on Body Composition, Strength, Power, and Hormonal Profiles in Resistance Training Males. *J Strength Cond Res.* 2017.

Wu, G.; Meininger, C.J. Arginine nutrition and cardiovascular function *J Nutr.* 2000. 130: 2626-2629

Wu, J. L.; Wu, Q. P.; Huang, J. M.; Chen, R.; Cai, M.; Tan, J. B.: Effects of l-malate on physical stamina and activities of enzymes related to the malate-aspartate shuttle in liver of mice. *Physiol Res.* 2007. 56:213–220.
