



Triacilglicerol intramuscular: um importante substrato energético para o exercício *de endurance*

Mônica Aparecida Belmonte¹ e Marcelo Saldanha Aoki¹

RESUMO

Os ácidos graxos são uma importante fonte de energia para exercício de *endurance*. Os ácidos graxos plasmáticos encontram-se disponíveis para as fibras musculares sob a forma de ácidos graxos associados à albumina ou agregados à molécula de triacilglicerol (TAG) encontrada nas lipoproteínas. Entretanto, além dessas fontes plasmáticas, a hidrólise do TAG encontrado no músculo também pode contribuir com a oferta de ácidos graxos durante o exercício de *endurance*. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma extensa revisão da literatura sobre a importância do TAG intramuscular como substrato energético. A revisão da literatura sugere que a contribuição dos estoques endógenos de TAG durante a realização do exercício de *endurance* é bastante relevante. Além disso, pode-se concluir que uma adaptação induzida pelo treinamento de *endurance* é o aumento dos estoques intramusculares de TAG. Após o treinamento de *endurance*, também é observado aumento na capacidade de utilização desses estoques. Apesar de parecer importante, a contribuição do TAG intramuscular ainda é motivo de controvérsia na literatura. Essa discrepância de resultados está relacionada às metodologias empregadas para estimar a sua oxidação no exercício. A fim de esgotar este assunto de maneira apropriada, mais pesquisas, com novos métodos (ex.: utilização de isótopos, ressonância magnética nuclear e microscopia eletrônica), precisam ser conduzidas.

RESUMEN

Triacilglicerol intramuscular: un importante substrato energético para el ejercicio de endurance

Los ácidos grasos son una fuente importante de energía para el ejercicio de *endurance*. Los ácidos grasos plasmáticos se encuentran disponibles en las fibras musculares bajo la forma de ácido graso asociado a la albúmina o agregados a la molécula del triacilglicerol (TAG) encontrados en las lipoproteínas. Sin embargo, además de estas fuentes plasmáticas, la hidrólisis de los TAG encontrados en el músculo pueden contribuir también con la oferta de ácidos grasos durante el ejercicio de *endurance*. El objetivo del trabajo presente fue lograr una revisión de la extensión de la literatura en la importancia de los TAG intramusculares como substrato de energía. La revisión de la literatura sugiere que la contribución endógena de las acciones de TAG durante el desarrollo del ejercicio de *endurance* es bastante importante. Además, puede concluirse que una adaptación inducida por el entrenamiento de *endurance* es el aumento de los depósitos intramusculares de los TAG. Después del entrenar *endurance*, se observa también un aumento en la capacidad de uso de estos depósitos. A pesar de parecer

Palavras-chave: Triacilglicerol. Músculo. Exercício de *endurance*. Metabolismo lipídico.

Palabras-clave: Triacilglicerol. Músculo. Ejercicio de *endurance*. Metabolismo lipídico.

importante, la contribución del intramuscular de la TAG es todavía razón de controversia en la literatura. Esa diferencia de resultados se relaciona a las metodologías empleadas para estimar su oxidación por el ejercicio. Para culminar este asunto de manera apropiada, más investigaciones, con nuevos métodos (por ejemplo, el uso de isótopos, resonancia magnética nuclear y microscopia electrónica), necesitarán ser manejados.

INTRODUÇÃO

Embora o conhecimento sobre o metabolismo lipídico no músculo esquelético tenha se expandido consideravelmente somente durante as últimas três décadas⁽¹⁾, a contribuição dos lipídios como substrato para a musculatura em esforço tem sido discutida desde a virada do século XVIII⁽²⁾.

A relação entre o metabolismo lipídico e a atividade física sempre foi motivo de muita controvérsia. Nos meados de 1800, Chauveau sugeriu que a gordura deveria ser convertida em açúcar antes de ser captada pelo músculo em esforço⁽³⁾. Em 1911, Zuntz foi capaz de demonstrar que a gordura era diretamente oxidada como substrato energético⁽³⁾. A utilização da gordura como combustível para a musculatura durante o exercício em humanos foi, de fato, demonstrada em primeira mão em 1939⁽⁴⁾. No entanto, foi apenas em meados das décadas de 50 e 60 que estudos determinaram que a gordura era transportada até a fibra muscular na forma de ácidos graxos livres (AGL), em experimentos que utilizaram o ácido graxo marcado com radioisótopos^(5,6).

Hoje, sabe-se que a gordura é um importante substrato para o músculo durante o exercício^(1,7). No entanto, a proporção da energia derivada da oxidação de ácidos graxos durante o exercício é altamente variável e é influenciada por diversos fatores, incluindo o estado nutricional, o perfil hormonal, o tipo, a intensidade e a duração do exercício, assim como pelo nível de treinamento⁽⁸⁾.

A molécula de triacilglicerol (TAG – três moléculas de ácidos graxos associados a uma molécula de glicerol) representa a forma como a gordura é estocada. Em seres humanos, a maior parte do TAG está armazenada no tecido adiposo (~9 a 15kg em um homem adulto pesando ~70kg), mas este também está presente em pequenas quantidades no plasma e no músculo esquelético^(9,10). Esses grandes estoques de gordura em seres humanos e em outros mamíferos se desenvolveram para garantir a sobrevivência em períodos de jejum prolongado ou de raros abastecimentos.

A princípio, a capacidade de armazenamento corporal de energia é limitada para os carboidratos e, de maneira prática, ilimitada para a gordura. A quantidade total de energia armazenada como TAG (80.000-140.000kcal) chega a ser 60 vezes maior do que aquela na forma de glicogênio (1.700-2.000kcal)^(9,10). Portanto, torna-se claro que, durante a realização do exercício físico, a quantidade de gordura disponível não é um fator limitante para sua oxidação. A utili-

1. Laboratório de Fisiologia do Exercício, Faculdade de Educação Física – UniFMU, SP.

Recebido em 10/11/04. 2ª versão recebida em 20/1/05. Aceito em 8/3/05.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Marcelo Saldanha Aoki, Laboratório de Fisiologia do Exercício, Faculdade de Educação Física – UniFMU, SP, Rua Galvão Bueno, 707 – 01506-000 – São Paulo, SP. E-mail: saldanha@fmu.br

zação desse estoque de energia permite que a atividade física seja sustentada por longos períodos e que a depleção de glicogênio e a hipoglicemia sejam atrasadas^(9,11). Outros passos limitantes, como os processos de mobilização e as adaptações periféricas relacionadas à oxidação lipídica, são determinantes para a obtenção de energia durante a atividade física.

Indubitavelmente, os ácidos graxos são um importante substrato energético para realização da atividade física de baixa intensidade e longa duração (exercício de *endurance*). Entretanto, a contribuição do estoque intramuscular de TAG tem sido negligenciada. O objetivo do trabalho foi realizar uma extensa revisão da literatura, no sentido de determinar a relevância da contribuição energética dos estoques intramusculares de TAG durante o exercício de *endurance*.

SUPRIMENTO E CAPTAÇÃO DE LIPÍDIOS PELO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Uma vez que a capacidade das fibras musculares em sintetizar ácidos graxos é limitada, esse substrato tem que ser suprido por fontes extracelulares. No organismo, a gordura presente na corrente sanguínea encontra-se disponível para as fibras musculares sob a forma de ácidos graxos associados à albumina (também conhecidos como ácidos graxos livres – AGL), ou sob a forma de TAG encontrado nas lipoproteínas (quilomícrons, VLDL, LDL, IDL e HDL)⁽¹⁰⁾.

Em condições de repouso o fluxo sanguíneo para músculo é de aproximadamente 0,05ml de sangue por grama de músculo por minuto. Considerando que a concentração plasmática arterial de AGL é da ordem de 0,4μmol por ml de sangue no hematócrito de 40%, o suprimento arterial de ácidos graxos será aproximadamente de 12ηmol por grama de músculo por minuto⁽¹²⁾.

Baseados nesses valores, Owen e Reichard⁽¹²⁾ estimaram que o músculo em repouso utilizaria aproximadamente 5ηmol de ácidos graxos por grama por minuto, indicando que, nessa condição, menos do que a metade do ácido graxo disponível no plasma será captado durante a passagem nos capilares musculares. Durante o exercício, a disponibilidade de AGL para o músculo aumenta para 600-900ηmol de ácidos graxos por grama de músculo por minuto. Apesar do abrupto aumento da disponibilidade de AGL, apenas uma pequena parcela desse substrato é captada pela fibra muscular durante o exercício⁽¹³⁾. Hagenfeldt e Wahren⁽¹³⁾ demonstraram que a captação de AGL pelo músculo em exercício é da ordem de 10-20% da quantidade circulante.

O fornecimento arterial de ácidos graxos associados ao TAG das lipoproteínas é muito superior ao de AGL. Os cálculos indicam que 90 e 1.800-2.700ηmol de ácidos graxos associados ao TAG por grama de músculo por minuto são fornecidos à musculatura em repouso e em esforço, respectivamente. No entanto, assim como o AGL, apenas uma pequena parcela dos ácidos graxos presentes no TAG circulante será extraída durante a passagem do sangue no capilar⁽¹⁴⁾. Portanto, a disponibilidade de ácidos graxos supera de longe a capacidade de captação e oxidação da fibra muscular.

O AGL combinado à albumina plasmática é proveniente da gordura armazenada no tecido adiposo periférico na forma esterificada que, uma vez hidrolisada pela lipase hormônio-sensível (LHS), libera dois moles de ácido graxo e um mol de monoacilglicerol por molécula de TAG⁽¹⁵⁾. Além dos ácidos graxos armazenados no tecido adiposo, aqueles provenientes da dieta constituem outra fonte de substrato para o músculo em exercício. Para que a energia encontrada nestes esteja disponível, eles devem passar por várias etapas abrangendo a digestão, degradação em dois ácidos graxos e monoacilglicerol pela ação das lipases pancreática e entérica, emulsificação pela ação dos sais biliares e da lecitina, absorção pelo enterócito, onde os mesmos sofrem reesterificação a TAG, para subsequente formação dos quilomícrons. Essas lipoproteínas atingem a circulação linfática, partindo para o ducto torácico e en-

tão para o sistema venoso⁽¹⁶⁾. O TAG componente dessas partículas pode trilhar vários caminhos, como armazenamento no tecido adiposo, encaminhamento para as vias de obtenção de energia, ou, ainda, como substrato para síntese de outras lipoproteínas (VLDL) no fígado.

Considerando que o endotélio vascular é impermeável às lipoproteínas circulantes, o TAG presente nessas partículas tem que ser hidrolisado em glicerol e ácidos graxos para que o transporte transendotelial ocorra. A hidrólise do TAG contido nas lipoproteínas é intermediada pela ação catalítica da enzima lipase lipoprotéica (LPL)⁽¹⁷⁾. Essa enzima é encontrada no endotélio, mais especificamente na superfície luminal da célula endotelial. A fração da enzima LPL que se liga a proteoglicana constitui o seu sítio catalítico⁽¹⁸⁾.

Alguns relatos na literatura apontam para uma pequena contribuição do TAG associado a lipoproteínas no exercício ou após treinamento⁽¹⁹⁾. Esses estudos indicam que não mais do que 10% da oxidação lipídica total é resultado da hidrólise do TAG derivado das lipoproteínas nessas condições⁽¹⁵⁾, embora os investigadores tenham encontrado dificuldades em avaliar se a concentração medida de ácidos graxos plasmáticos é resultado da hidrólise das lipoproteínas ou da liberação de ácidos graxos provenientes dos adipócitos.

É sabido que o perfil das lipoproteínas é fortemente alterado pelo exercício, que é preconizado na prevenção das doenças vasculares⁽²⁰⁾. Indivíduos treinados apresentam baixa concentração plasmática de TAG tanto nos estados de jejum como no período pós-prandial⁽²¹⁾. Isso é reflexo, principalmente, da maior taxa de captação de TAG pela musculatura esquelética, proporcionada pelo aumento na atividade da LPL muscular⁽²²⁾.

Portanto, a regulação diferencial da atividade da LPL no tecido adiposo e no músculo tem implicações importantes na distribuição do TAG circulante. A atividade dessa enzima no tecido adiposo está relacionada ao armazenamento de TAG circulante. Já no músculo, a LPL favorece a utilização do TAG como fonte de energia durante o exercício. Enquanto há diminuição da atividade da LPL e da sua concentração de RNAm no tecido adiposo, o contrário é observado no músculo cardíaco e esquelético durante a atividade física e após treinamento de *endurance*⁽²³⁾.

Além da capacidade de hidrólise das pontes entre os resíduos de ácidos graxos e o glicerol na molécula de TAG, a LPL apresenta ainda atividade fosfolipase A2. A hidrólise dos fosfolípidios que compõem a camada lipídica que encapsula o TAG das lipoproteínas permite a interação da LPL com seu substrato, no caso, o TAG. A partir da hidrólise desse TAG encontrado nas lipoproteínas, uma parcela dos ácidos graxos liberados é imediatamente extraída pelas células do tecido muscular. O restante se liga à albumina plasmática e é carregado para a corrente sanguínea⁽²⁴⁾.

Independentemente da origem, seja do AGL proveniente do tecido adiposo ou do TAG encontrado nas lipoproteínas, uma vez captado pelo músculo, o ácido graxo é transportado pela membrana plasmática por transportadores específicos⁽²⁾. Após a sua captação, o ácido graxo é carregado no citoplasma pelas proteínas ligadoras de ácidos graxos (FABP)^(25,26). A seguir, o ácido graxo pode, então, ser reesterificado ou sofrer oxidação na mitocôndria. Nesse último caso, o ácido graxo é ativado pela acil-CoA sintetase para formação do acil-CoA. Uma vez ativado, o acil, agora, é transportado através da membrana mitocondrial, graças a um sistema enzimático dependente de carnitina⁽²⁷⁾. Devido à ação catalítica da enzima localizada na membrana externa da mitocôndria, a carnitina palmitoil transferase (CPT I), ocorre a combinação do acil com a carnitina, liberando a coenzima A. O complexo acil-carnitina atravessa a membrana pela ação de uma translocase (carnitina acilcarnitina translocase) e a carnitina palmitoil transferase II (CPT II), localizada na membrana interna mitocondrial, é responsável pela dissociação do complexo acil-carnitina, regenerando o acil-CoA e a carnitina^(28,29).

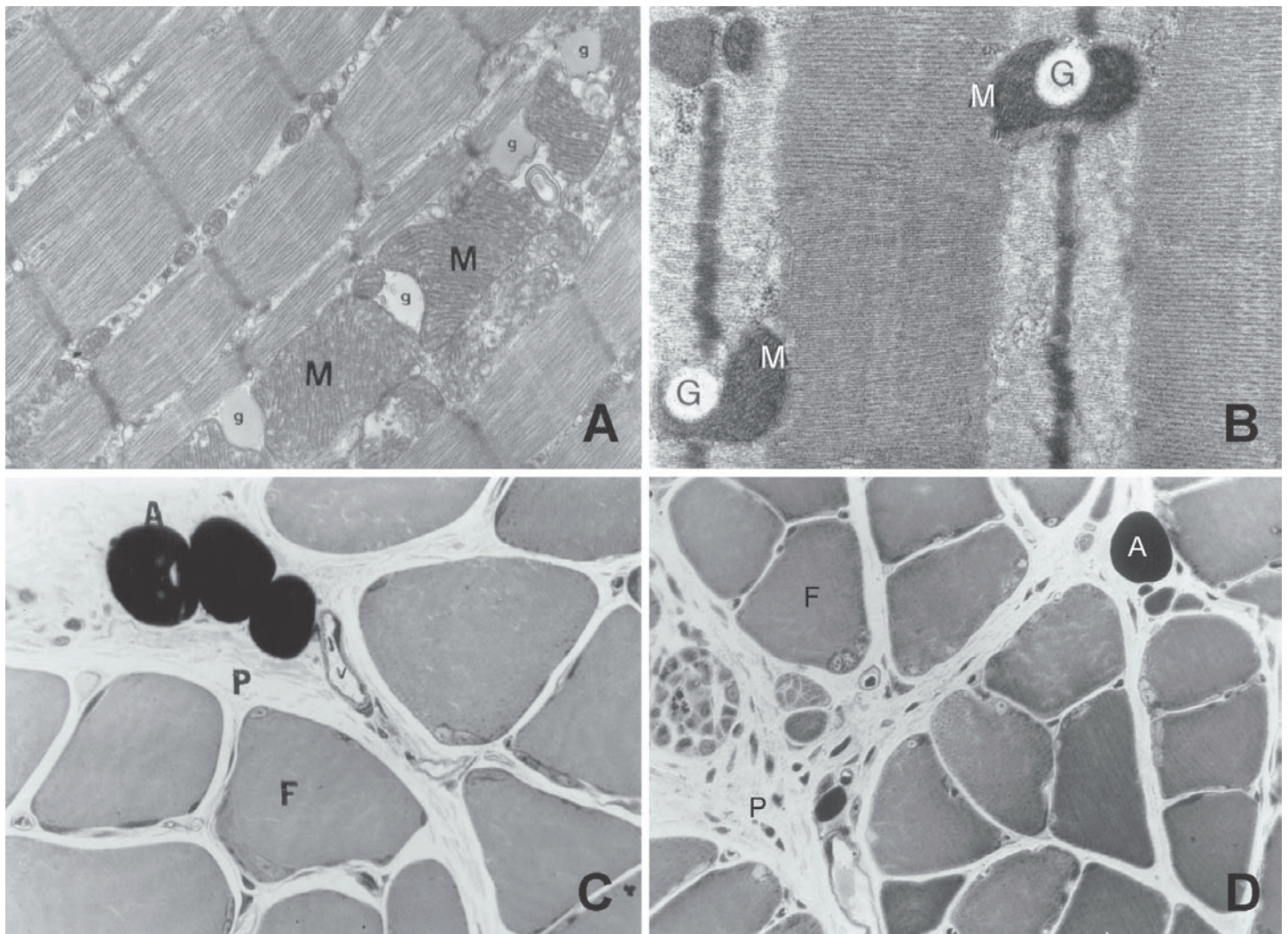


Fig. 1 – Micrografias do músculo sóleo (**A e B**) – Observar várias gotículas lipídicas circundadas por mitocôndrias (**M**) – cedido por Aoki (2000)⁽³¹⁾. Corte transversal do músculo sóleo (**C e D**). Observar adipócitos (**A**) no perimísio (**P**) entre as fibras musculares (**F**) – cedido por Belmonte et al. (2004)⁽⁵⁴⁾.

Após a ação catalítica da CPT II, o acil-CoA está disponível para o sistema de β -oxidação que originará acetil-CoA. Este poderá, então, ser oxidado através do ciclo de Krebs no compartimento intramitocondrial. A atividade do complexo CPT constitui o principal sítio de regulação da oxidação de ácidos graxos⁽³⁰⁾.

Portanto, as fontes extracelulares de lipídios, independentemente da sua origem, têm que transpor barreiras como a mobilização (seja através da LHS no tecido adiposo ou da LPL no endotélio), captação, transporte citoplasmático, transporte intramitocondrial até o seu destino final, a β -oxidação e o ciclo de Krebs.

OS ESTOQUES DE LIPÍDIOS NEUTROS INTRAMUSCULARES

Além das fontes plasmáticas de lipídios, o músculo pode também contar com um suprimento lipídico adicional localizado no próprio tecido. O TAG intramuscular é, preferencialmente, encontrado no citoplasma das fibras oxidativas de contração lenta^(8,10,31,32), sob a forma de gotículas lipídicas nas adjacências das mitocôndrias. Teoricamente, essa disposição potencializaria a capacidade do TAG intramuscular de fornecer ácidos graxos para as mitocôndrias os oxidarem.

Uma vez que algumas barreiras físicas, como o endotélio e o sarcolema, se tornam irrelevantes, a utilização do TAG intramuscular seria uma alternativa para atender à demanda energética imposta pelo exercício^(33,34). Alguns trabalhos relacionam o aumento na densidade mitocondrial em função do treinamento de *endurance* ao aumento na utilização desses estoques intracelulares de

TAG⁽³⁵⁾. Outra importante adaptação ao treinamento de *endurance* é o aumento da capacidade de armazenamento desses estoques intramusculares de TAG^(8,10) (figura 1 – A e B – micrografias cedidas por Aoki⁽³¹⁾).

Historicamente, acredita-se que o AGL transportado associado à albumina, proveniente dos estoques de TAG do tecido adiposo periférico, supriria a maioria da gordura adicional oxidada em indivíduos treinados⁽³⁾. Todavia, esse conceito está em desacordo com a idéia da atenuação nos mecanismos neuroendócrinos induzida pelo treinamento de *endurance*, mecanismo este que regula a lipólise e, por conseguinte, a disponibilidade dos AGL durante o exercício. Propostas mais recentes sustentam a hipótese alternativa de que o treinamento de *endurance* aumenta o metabolismo desses estoques de TAG intramuscular e reduz o papel dos AGL como fonte de energia durante o exercício⁽³⁶⁾.

Investigações conduzidas há mais de 40 anos demonstraram que, durante o exercício prolongado de intensidade moderada, o TAG intramuscular é o substrato preferencial de fibras musculares oxidativas de cobaias⁽³⁷⁾. Isso parece também valer para várias espécies de aves e peixes, sugerindo que os processos de armazenamento e utilização do TAG intramuscular se desenvolveram durante a evolução das espécies mais adaptadas a utilizarem a gordura como principal substrato. Esses animais migratórios acumulam grande quantidade de TAG dentro das fibras musculares locomotoras. Isso os prepara para suas jornadas, nas quais esses estoques nesses animais encontram-se depletados nos músculos após a chegada ao seu destino^(38,39). Se as aves migratórias tivessem

que armazenar a mesma quantidade de energia na forma de carboidratos, provavelmente, as mesmas não conseguiriam voar pelo excesso de peso^(38,39).

Evidências consistentes da importância fisiológica do TAG intramuscular como fonte energética em espécies não migratórias tornaram-se disponíveis há cerca de 20 anos, com estudos em ratos. Uma sessão única de exercício até a exaustão resultou em uma depleção de 30-70% nos estoques de TAG muscular de ratos quando comparada com o valor pré-exercício⁽⁴⁰⁾.

Ainda esse estudo de Reitman *et al.*⁽⁴⁰⁾ utilizando ratos levados à exaustão, após uma sessão de natação, demonstrou que a magnitude da depleção do TAG intramuscular era dependente do tipo de fibra, sendo cerca de 70% nas fibras oxidativas de contração rápida (tipo IIa) do quadríceps e cerca de 25% nas fibras oxidativas de contração lenta (tipo I) do sóleo⁽⁴⁰⁾. Nessa mesma época, observou-se que a concentração de TAG no homogenato do músculo *vastus lateralis* em humanos havia diminuído 25%, após 90 minutos de cicloergômetro; e 50%, após algumas horas de uma prova de esqui *cross-country*⁽⁴¹⁾.

Recentemente, demonstramos que a ingestão crônica e elevada de lipídios associada ao treinamento de *endurance* aumentou significativamente os estoques intramusculares de TAG na forma de gotículas dispersas no sarcoplasma (figura 1 – A e B – micrografias cedidas por Aoki⁽³¹⁾). Apesar da depleção do estoque de glicogênio (~50%) induzida pela elevada ingestão de lipídios, os animais suplementados com lipídios apresentaram o mesmo conteúdo de glicogênio muscular que os animais de controle após 60 minutos de exercício em esteira, indicando a ocorrência do efeito poupador de glicogênio⁽⁴²⁾. Uma possível explicação para a indução do efeito poupador de glicogênio foi o aumento da utilização do TAG intramuscular nos animais suplementados com lipídios⁽⁴²⁾.

Turcotte *et al.*⁽⁴³⁾ reforçam nossos achados, afirmando que utilização do TAG de origem intramuscular aumenta quando a disponibilidade de carboidratos está dramaticamente reduzida. No nosso estudo, a disponibilidade de glicogênio era menor (~50%) nos grupos suplementados com lipídios. O aumento no conteúdo de TAG intramuscular através do treinamento de *endurance* seria providencial, uma vez que permitiria o resguardo do glicogênio e, dessa maneira, prolongaria o tempo para a instalação da fadiga periférica.

Contudo, a contribuição dessa fonte de ácidos graxos provenientes do TAG intramuscular ainda é muito discutida e parece variar de 5 a 70% do *pool* de ácidos graxos oxidados durante um esforço submáximo^(8,10,44). Essa discrepância nos valores da contribuição desse substrato pode ser explicada quando são considerados: o estoque intramuscular de TAG antes do exercício, a distribuição heterogênea desses estoques nos diferentes tipos de fibras e as diferenças na utilização do TAG entre os grupos musculares. Todos esses fatores exercem influência na utilização da gordura durante o exercício prolongado de intensidade moderada⁽⁴⁵⁾.

Romijn *et al.*⁽⁴⁶⁾ observaram que, em baixa intensidade (25% $\dot{V}O_{2max}$), o TAG intramuscular contribui com menos do que 10% do total da gordura oxidada. Já em uma intensidade equivalente a 65% do $\dot{V}O_{2max}$, o TAG muscular supre 50% do total de gordura metabolizada durante os primeiros 60 minutos de atividade em ciclo ergômetro. Com o aumento na duração do exercício a 65% do $\dot{V}O_{2max}$, o TAG intramuscular representa cerca de 30% do total da gordura metabolizada, após 120 minutos. Em uma intensidade ainda maior (85% $\dot{V}O_{2max}$), o TAG intramuscular é responsável por cerca de 40 a 50% de todo o ácido graxo oxidado, mas apenas por 10 a 15% do total dos substratos metabolizados⁽⁴⁶⁾. Através desses resultados, conclui-se que a contribuição desses estoques intramusculares de TAG é altamente dependente da intensidade e da duração do exercício. Outro fator que determina a sua contribuição é o nível de treinamento⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Apesar de limitado, esse estoque de TAG localizado no citoplasma das fibras musculares (2 a 10mmol/g.peso úmido de tecido⁻¹) equivale a aproximadamente 2.000kcal^(10,47). Tendo em vista que o

seu conteúdo é reduzido em função da sua maior oxidação^(3,10,35,48-51), isso reforça a importância desse substrato para fornecimento de energia durante o exercício de *endurance*^(10,52).

Diferentemente do glicogênio, o TAG intramuscular não é armazenado homogeneamente no músculo⁽⁵³⁾. A exata localização dessa fonte de lipídios no músculo ainda é pouco conclusiva. A denominação intramuscular implica no fato de serem depósitos de TAG estocados em gotículas dentro da fibra muscular⁽⁵³⁾. No entanto, não se sabe se esses depósitos estão unicamente localizados nas fibras, ou também em adipócitos no perimísio entre as fibras musculares, e qual seria a contribuição de cada compartimento durante o esforço prolongado⁽³⁾.

Em outro estudo recente, verificamos através de técnicas histológicas a localização e a participação do TAG intramuscular durante uma sessão aguda de exercício e após o treinamento de *endurance*⁽⁵⁴⁾. Nesse estudo foi observado que as gotículas lipídicas encontradas no citoplasma da fibra muscular, tanto no gastrocnêmio como no sóleo, sofreram decréscimo na sua área em animais sedentários e também nos treinados após a realização de uma sessão de exercício a 65% do $\dot{V}O_{2max}$.

Ainda nesse estudo, avaliamos a participação de adipócitos encontrados no tecido conjuntivo que envolve o músculo. Com relação à área ocupada pelos adipócitos (localizados no perimísio – figura 1 – C e D – cortes transversais do músculo sóleo – material cedido por Belmonte *et al.*⁽⁵⁴⁾) foi observada redução somente no músculo gastrocnêmio de ratos treinados após uma sessão de exercício a 65% do $\dot{V}O_{2max}$ com duração de 60 minutos⁽⁵⁴⁾.

Com esses resultados⁽⁵⁴⁾, conseguimos demonstrar que as gotículas lipídicas localizadas no citoplasma da fibra serviram como substrato energético tanto em animais sedentários como em treinados. Entretanto, segundo nossas observações histológicas, a capacidade de mobilização dos adipócitos perimisiais foi músculo-específica (apenas no gastrocnêmio) e somente observada após o treinamento de *endurance*. Vale ressaltar que a captação e a oxidação pelas fibras musculares dos ácidos graxos livres liberados no espaço intersticial desses adipócitos encontrados no perimísio, sem se ligar à albumina plasmática, nunca foram demonstradas⁽¹⁵⁾. Portanto, nesse estudo foi demonstrado pela primeira vez que os adipócitos encontrados no perimísio são mobilizados para fornecimento de energia durante o exercício de *endurance*⁽⁵⁴⁾.

CONTROLE DO METABOLISMO DO TAG INTRAMUSCULAR

O controle do metabolismo (taxa de síntese vs. taxa de degradação) do TAG intramuscular ainda é pouco conhecido. Esse *pool* de ácidos graxos musculares é depletado durante o exercício e o seu conteúdo é dependente de um balanço entre o influxo dos AGL circulantes e do efluxo provocado pela demanda energética do músculo⁽⁴⁸⁾.

No entanto, é importante mencionar que os ácidos graxos circulantes captados pelo músculo podem vir a sofrer reesterificação. Durante o exercício, esse processo não está muito ativo e, provavelmente, a maioria dos ácidos graxos hidrolisados é utilizada pelo músculo⁽⁴⁸⁾. Outros estudos, todavia, apontam que aproximadamente 70% dos ácidos graxos liberados do tecido adiposo no repouso são reesterificados no músculo e este valor diminui para 25% no começo do exercício submáximo a 40% do $\dot{V}O_{2max}$. Logo, o aumento na taxa oxidativa poderia ser reflexo não somente da maior mobilização do TAG intramuscular, mas também da redução da taxa de reesterificação⁽⁵⁵⁾.

Recentemente, foi demonstrado por Sacchetti *et al.*⁽⁵⁶⁾ que, durante o exercício, a capacidade de incorporação dos ácidos graxos foi reduzida em quatro vezes durante o exercício. De qualquer forma, o resultado final do *turnover* do estoque intracelular de TAG é resultado da soma dos processos de síntese e hidrólise que estão ocorrendo simultânea e continuamente⁽⁵⁷⁾.

Existem vários mecanismos participantes na regulação da utilização do TAG intramuscular, que parecem ser altamente dependentes do tipo de exercício, da duração, da intensidade e do nível de treinamento⁽¹⁵⁾. A atividade da enzima LHS muscular é uma etapa muito importante para a utilização do TAG intramuscular^(36,58). O processo lipolítico que ocorre no músculo esquelético é regulado por ação neuroendócrina, do mesmo modo que no tecido adiposo; entretanto, estão envolvidos apenas adrenorreceptores do tipo β ^(57,59).

É surpreendente que o metabolismo do TAG intramuscular esteja aumentado em indivíduos treinados, nos quais a resposta simpato-adrenérgica induzida pelo exercício é menor do que nos sedentários. No estudo de Buckenmeyer *et al.*⁽⁶⁰⁾ a densidade dos receptores β 2-adrenérgicos está aumentada nas fibras oxidativas de contração lenta (tipo I) e rápida (tipo IIa) em ratos após um programa de 12 semanas de treinamento de *endurance*. Portanto, o aumento na quantidade de receptores β -adrenérgicos poderia estar mediando o aumento na hidrólise do TAG intramuscular, apesar da diminuição na estimulação simpato-adrenérgica observada durante o exercício em indivíduos treinados⁽⁶¹⁾.

Evidências recentes apontam que, além da ativação da LHS muscular via adrenalina, a própria atividade contrátil do músculo é importante para a ativação dessa enzima⁽⁶²⁾. Esses fatores seriam responsáveis por desencadear a fosforilação da LHS muscular em sítios diferentes, explicando o efeito parcialmente aditivo exercido pelos mesmos⁽⁶²⁾.

Em uma recente revisão de literatura⁽³⁶⁾, foi atestado que durante o minuto inicial do exercício aeróbio de baixa intensidade, na ausência de elevação da adrenalina, a LHS é ativada pela contração muscular. Já durante o exercício de alta intensidade, a ativação inicial da LHS é dependente da adrenalina⁽³⁶⁾. Com alguns minutos de execução de exercício aeróbio em intensidade baixa, a adrenalina começa a exercer um papel importante na ativação da LHS⁽³⁶⁾. Também já foi demonstrado que após uma-duas horas de exercício de intensidade moderada para alta, apesar do aumento da adrenalina, a atividade da LHS é atenuada, possivelmente pelo acúmulo de AMP⁽³⁶⁾.

A regulação da LHS no músculo ainda não está totalmente elucidada; entretanto, esta enzima exerce um papel fundamental sobre o controle da utilização do TAG intramuscular⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

DIFICULDADES METODOLÓGICAS E PESQUISAS FUTURAS

Alguns trabalhos realizando o método de incorporação de ¹⁴C no CO₂ recolhido (método calorimétrico) têm demonstrado que a quantidade de AGL proveniente do tecido adiposo periférico que é oxidada está superestimada e, conseqüentemente, os dados subestimam a contribuição da oxidação de TAG de outras fontes⁽³⁵⁾, isso porque é necessário sempre levar em conta que uma parte dos ácidos graxos livres captado pelo músculo pode vir a ser reesterificada⁽⁶⁵⁾.

São muitas as dificuldades em estimar a taxa de oxidação do AGL proveniente de depósitos periféricos e do TAG intramuscular, assim como a quantidade de AGL do tecido adiposo que pode vir a ser reesterificado no músculo em contração. Ainda mais complicado se torna o estudo, quando há a necessidade de quantificar a hidrólise e a oxidação do TAG intramuscular durante a atividade física. Alguns estudos com músculo de humanos estimam a oxidação do TAG intramuscular pela diferença entre a oxidação total de gordura (pelo método calorimétrico) e a oxidação de AGL exógeno (pelo método de desaparecimento de ácido graxo livre marcado). No entanto, como já comentado anteriormente, esse método indireto da avaliação da contribuição do TAG intramuscular na oxidação desse substrato no músculo durante a atividade física leva em conta que todo o AGL captado pela musculatura está sendo oxidado e, portanto, não é um bom indicativo de dados verossímeis.

Embora decréscimo no conteúdo de TAG intramuscular seja freqüentemente observado a partir de medidas diretas, a grande variabilidade (~23%) entre biópsias supera a redução observada nos indivíduos não treinados, levando inicialmente a resultados inconclusivos⁽⁶⁶⁾.

Atualmente, a maioria dos estudos realizados com diferentes técnicas (biópsias e análise histológica, isótopos marcados e ressonância magnética) aponta para uma contribuição energética significativa, porém variável, para a realização do exercício de *endurance*. Os estudos futuros, mais refinados, deverão utilizar músculos isolados em incubação e a ressonância magnética, a fim de obter valores relacionados à contribuição do TAG intramuscular mais próximos do que se acredita ser a realidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criteriosa revisão da literatura aponta para grande participação dos estoques endógenos de TAG durante a realização do exercício de *endurance*. Além disso, pode-se concluir que uma importante adaptação gerada pelo treinamento de *endurance* é o aumento dos estoques intramusculares de TAG e a maior capacidade de utilização dos mesmos. Embora o reconhecimento da contribuição desses estoques intramusculares como substrato energético seja nítido, as limitações metodológicas dificultam o cálculo exato da contribuição do TAG intramuscular durante o exercício. Estudos futuros, com novas tecnologias, deverão quantificar de maneira mais precisa a participação desse substrato e isso será fundamental para o entendimento do metabolismo lipídico no exercício.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Jeukendrup AE. Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:217-35.
2. Glatz JFC, Van Der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 1996;35:243-82.
3. Saltin B, Åstrand P. Free fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr* 1993;57:752S-8S.
4. Christensen EH, Hensen O. Arbeitsfähigkeit und ernährung. *Skand Arch Physiol* 1939;81:150-71.
5. Fredrickson DS, Gordon-Jr RS. The metabolism of albumin-bound C¹⁴-labeled unesterified fatty acids in normal human subjects. *J Clin Invest* 1958;37:1504-15.
6. Havel RJ, Naimark A, Borchgrevink CF. Turnover rate and oxidation of free fatty acids of blood plasma in man during exercise: studies during continuous infusion of palmitate-1-C¹⁴. *J Clin Invest* 42:1054-63.
7. Jeukendrup AE, Saris WH, Wagenmakers AJ. Fat metabolism during exercise: a review. Part I: fatty acid mobilization and muscle metabolism. *Int J Sports Med* 1998;9:231-44.
8. Martin III WH. Effects of acute and chronic exercise on fat metabolism. *Exerc Sports Sci Rev* 1996;24:203-31.
9. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:S558-63.
10. Van Loon LJ. Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans. *J Appl Physiol* 2004;97:1170-87.
11. Spriet LL, Watt MJ. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. *Acta Physiol Scand* 2003;178:443-52.
12. Owen OW, Reichard GA. Fuels consumed by man: the interplay between carbohydrates and fatty acids. *Prog Biochem Pharmacol* 1971;6:177-213.
13. Hagenfeldt L, Wahren J. Human forearm muscle metabolism during exercise. VII: FFA uptake and oxidation at different work intensities. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:429-36.
14. Olsson AG, Eklund B, Kaijser L, Carlson LA. Extraction of endogenous plasma triglycerides by the working human forearm muscle in the fasting state. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35:231-6.
15. Ranallo RF, Rhodes EC. Lipid metabolism during exercise. *Sports Med* 1998;26:29-42.

16. Quintão ECR. In: Colesterol e aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1992.
17. Braun JEA, Severson DL. Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem J* 1992;287:337-47.
18. Smol E, Ernicka EZ, Czarnowski D, Langfort J. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscles of the rat: effects of denervation and tenotomy. *J Appl Physiol* 2001;90:954-60.
19. Henriksson J. Effect of training and nutrition on the development of skeletal muscle. *J Sports Sci* 1995;13:S25-S30.
20. Berg A, Frey I, Baumstark MW, Halle M, Keul J. Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med* 1994;17:6-21.
21. Hardman AE. The influence of exercise on postprandial triacylglycerol metabolism. *Atherosclerosis* 1998;141:S93-S100.
22. Taskinen MR, Nikkilä EA, Rehunen S, Gordin A. Effect of acute vigorous exercise on lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skeletal muscle in physically active men. *Artery* 1980;6:471-83.
23. Jo Ladu M. Regulation of lipoprotein lipase in muscle and adipose tissue during exercise. *J Appl Physiol* 1991;71:404-9.
24. Bergman EN, Havel RJ, Wolfe BM, Bohmer T. Quantitative studies of the metabolism of chylomicron triglycerides and cholesterol by liver and extrahepatic tissues of sheep and dogs. *J Clin Invest* 1971;50:1831-9.
25. Veerkamp JH, Maatman RGJ. Cytoplasmic fatty acid-binding proteins. Their structure and genes. *Prog Lip Res* 1995;34:17-52.
26. Coe NR, Bernlohr DA. Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998;1391:287-306.
27. Fritz IB, Yue KTN. Long chain carnitine acyl-transferase and the role of acylcarnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidation induced by carnitine. *J Lipid Res* 1963;4:279-88.
28. Guzmán M, Geelen MJH. Regulation of fatty acid oxidation in mammalian liver. *Biochim Biophys Acta* 1993;1167:227-41.
29. Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2000;26:1-17.
30. Winder WW. Intramuscular mechanisms regulating fatty acid oxidation during exercise. *Adv Exp Med Biol* 1998;441:239-48.
31. Aoki MS. Efeito da suplementação lipídica sobre parâmetros metabólicos de ratos submetidos ao treinamento de *endurance* [Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre em ciências]. São Paulo (SP): Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2000.
32. Abernethy PJ, Thayer R, Taylor AW. Acute and chronic responses of skeletal muscle to endurance and sprint exercise. *Sports Med* 1990;10:365-89.
33. Weber JM. Pathways for oxidative fuel provision to working muscles: ecological consequences of maximal supply limitations. *Experientia* 1992;15:557-64.
34. Brouns F, Van Der Vusse GJ. Utilization of lipids during exercise in human subjects: metabolic and dietary constraints. *Br J Nutr* 1998;79:17-28.
35. Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GJF, Hill RE, Grant SM. Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J Appl Physiol* 1996;81:2182-91.
36. Watt MJ, Spriet LL. Regulation and role of hormone-sensitive lipase activity in human skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 2004;63:315-22.
37. George JC, Naik RM. Relative distribution and chemical nature of the fuel store of the two types of fibres in the pectoralis major muscle of the pigeon. *Nature* 1958;181:709-11.
38. George JC, Jyoti D. The lipid content and its reduction in the muscle and liver during long and sustained muscular activity. *J Anim Morphol Physiol* 1955;2:31-7.
39. Drummond GI, Black EC. Comparative physiology: fuel of muscle metabolism. *Annu Rev Physiol* 1960;22:169-90.
40. Reitman J, Baldwin KM, Holloszy JO. Intramuscular triglyceride utilization by red, white and intermediate skeletal muscle and heart during exhausting exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;142:623-31.
41. Froberg SO, Mossfeldt F. Effect of prolonged strenuous exercise on the concentration of triglycerides, phospholipids and glycogen in muscle of man. *Acta Physiol Scand* 1971;82:167-71.
42. Aoki MS, Belmonte MA, Seelaender MCL. Influência da suplementação lipídica sobre a indução do efeito poupador de glicogênio em ratos submetidos ao exercício de endurance. *Rev Paul Educ Fis* 2003;17:93-103.
43. Turcotte LP, Richter EA, Kiens B. Lipid metabolism during exercise. In: Hargreaves M, editor. *Exercise metabolism*. Champaign: Human Kinetics, 1995;99-130.
44. Sidossis LS, Coggan AR, Gastaldelli A, Wolfe RR. Pathway of free fatty acid oxidation in human subjects. *J Clin Invest* 1995;95:278-84.
45. Starling RD, Trappe TA, Parcell AC, Kerr CG, Fink WJ, Costill DL. Effects of diet on muscle triglyceride and endurance performance. *J Appl Physiol* 1997;82:185-9.
46. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Enderet E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 1993;265:E380-E391.
47. Gorski J. Muscle triglyceride metabolism during exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:123-31.
48. Bjorntorp P. Importance of fat as a support nutrient for energy: metabolism of athletes. *J Sport Sci* 1991;9:71-6.
49. Klein S, Coyle EF, Wolfe RR. Fat metabolism during low-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Am J Physiol* 1994;267:E934-40.
50. Spriet LL, Peters SJ, Heigenhauser GJF, Jones NL. Rat skeletal muscle triacylglycerol utilization during exhaustive swimming. *Can J Physiol Pharmacol* 1985;63:614-8.
51. Hurley BF, Nemeth PM, Martin III WH, Hagberg JM, Dalsky GP, Holloszy JO. Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training. *J Appl Physiol* 1986;60:562-7.
52. Coyle EF. Substrate utilization during exercise in active people. *Am J Clin Nutr* 1995;61:S968-79.
53. Martin III WH. Effect of endurance training on fatty acid metabolism during whole body exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:635-9.
54. Belmonte MA, Aoki MS, Tavares FL, Seelaender MC. Rat myocellular and perimysial intramuscular triacylglycerol: a histological approach. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:60-7.
55. Guezennec CY. Role of lipids on endurance capacity in man. *Int J Sports Med* 1992;13:S114-8.
56. Sacchetti M, Saltin B, Osada T, van Hall G. Intramuscular fatty acid metabolism in contracting and non-contracting human skeletal muscle. *J Physiol* 2002;540:387-95.
57. Peters SJ, Dyck DJ, Bonen A, Spriet LL. Effects of epinephrine on lipid metabolism in resting skeletal muscle. *Am J Physiol* 1998;275:E300-9.
58. Oscai LB, Essig DA, Palmer WR. Lipase regulation of muscle triglyceride hydrolysis. *J Appl Physiol* 1990;69:1571-7.
59. Hagström-Toft E, Enoksson S, Moberg E, Bolinder J, Arner P. Beta-adrenergic regulation of lipolysis and blood flow in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol* 1998;275:E909-16.
60. Buckenmeyer PJ, Goldfarb AH, Partilla JS, Pineyro MA, Dax EM. Endurance training, not acute exercise, differentially alters β -receptors and cyclase in skeletal fiber types. *Am J Physiol* 1990;258:E71-77.
61. Martin III WH, Dalsky GP, Hurley BF, Matthews DE, Bier DW, Hagberg JM, et al. Effect of endurance training on plasma free fatty acid turnover and oxidation during exercise. *Am J Physiol* 1993;265:E708-E14.
62. Langfort J, Donsmark M, Ploug T, Holm C, Galbo H. Hormone-sensitive lipase in skeletal muscle: regulatory mechanisms. *Acta Physiol Scand* 2003;178:397-403.
63. Watt MJ, Heigenhauser GJ, Spriet LL. Effects of dynamic exercise intensity on the activation of hormone-sensitive lipase in human skeletal muscle. *J Physiol* 2003;547:301-8.
64. Watt MJ, Heigenhauser GJ, Spriet LL. Intramuscular triacylglycerol utilization in human skeletal muscle during exercise: is there a controversy? *J Appl Physiol* 2002;93:1185-95.
65. Dick DJ, Bonen A. Muscle contraction increases palmitate esterification and oxidation and triacylglycerol oxidation. *Am J Physiol* 1998;275:E888-96.
66. Watt MJ, Heigenhauser GJ, Dyck DJ, Spriet LL. Intramuscular triacylglycerol, glycogen and acetyl group metabolism during 4 h of moderate exercise in man. *J Physiol* 2002;541:969-78.