



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Dietas Hiperproteicas Metabolismo, Efeitos, Segurança e Suplementação

André Filipe Oliveira Cabrita

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Covilhã, Outubro de 2017

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Themudo Barata, pela disponibilidade e apoio prestados ao longo do processo;

Ao meu irmão, pela preciosa ajuda na revisão da tese e implacável busca por erros e aspetos a melhorar;

Por último, à minha namorada, que me despertou uma curiosidade imensa em conhecer a fundo este tema no momento em que me ofereceu um suplemento de *whey*.

Resumo

Introdução: As dietas hiperproteicas são uma prática extremamente prevalente nos países desenvolvidos, sobretudo por atletas profissionais e recreativos. Os inúmeros benefícios das dietas hiperproteicas ao nível da composição corporal, perfil metabólico, sistema imunitário, prevenção de doença, entre outros, fazem delas um fator chave em diversos tipos de plano alimentar. No entanto, preocupação crescente tem surgido na comunidade científica sobre os possíveis riscos deste padrão alimentar, questionando-se a segurança para o organismo, sobretudo a nível renal, cardiovascular, hepático e ósseo. A suplementação proteica, hábito cada vez mais disseminado na população geral, é um recurso para garantir uma ingestão proteica em quantidade e qualidade elevadas, sendo alvo de dúvida em relação à sua eficácia e desenvolvimento de efeitos adversos.

Objetivos: Rever a evidência científica existente sobre os aspetos bioquímicos, efeitos fisiológicos e segurança da alimentação e suplementação hiperproteicas.

Métodos: Análise de artigos indexados na base de dados Pubmed e Google Scholar até ao ano de 2016, utilizando as palavras-chave “*protein*”, “*protein supplements*”, “*excess protein intake*”, “*protein metabolism*”, “*protein requirements*”, “*whey protein*”, “*casein*”, “*BCAA*”, “*protein and health risks*”, “*protein and renal function*”, etc.

Resultados: A vasta maioria artigos científicos analisados valida os benefícios das dietas hiperproteicas, sendo que apenas um escasso número aponta os seus possíveis malefícios. Foi encontrado apenas um relato de caso a associar a suplementação concomitante de *whey* e creatina com o aparecimento de doença hepática. Não foi encontrada evidência científica que comprove o papel das dietas hiperproteicas como causadoras de doença renal, hepática, cardíaca ou óssea, em humanos.

Conclusão: A Ingestão Diária Recomendada de proteínas (0,8g/kg/dia) não se aplica às necessidades da população ativa. Como tal, as dietas hiperproteicas constituem um excelente método na obtenção de melhorias na composição corporal, perfil metabólico e prevenção de doenças em indivíduos ativos. Associadas ao exercício físico, estas são fundamentais para a manutenção ou incremento de massa muscular e redução do tecido adiposo, entre outros benefícios. O metabolismo destas dietas revelou-se seguro e fisiologicamente possível sem lesão de determinados sistemas alvo, como o renal, hepático, locomotor e cardiovascular. A suplementação proteica, através de *whey*, caseína e BCAA, apesar das diferentes aplicações individuais, demonstrou ser um aliado eficaz para atingir os requerimentos proteicos diários, com inúmeros benefícios para a saúde e sem efeitos adversos relevantes associados.

Palavras-chave

Proteína, efeitos adversos, função renal, *whey*, caseína

Abstract

Background: High protein diets are an extremely prevalent practice in developed countries, especially by professional and recreational athletes. The numerous benefits of high protein diets in terms of body composition, metabolic profile, immune system, disease prevention, among others, make these a key factor in several types of food plan. However, growing concern has arisen in the scientific community about the possible risks of this food pattern, raising questions of safety for our body, especially at the renal, cardiovascular, hepatic and bone levels. Protein supplementation, an increasingly widespread practice in the general population, is a resource to ensure high quantity and quality protein intake, being doubted its efficacy and development of adverse effects.

Objectives: Review existing scientific evidence on the biochemical, physiological and safety aspects of high protein feeding and supplementation.

Methods: Analysis of indexed articles in the Pubmed and Google Scholar database by the year 2016, using the keywords "protein", "protein supplements", "excess protein intake", "protein metabolism", "protein requirements", "whey protein ", " casein ", "BCAA", " protein and health risks ", " protein and renal function ", etc.

Results: The vast majority of scientific papers analyzed validate the benefits of high protein diets, with only a small number pointing out their potential harms. Only one case report was found to associate concomitant supplementation of whey and creatine with the onset of liver disease. There was no scientific evidence to support the role of high protein diets as cause of renal, hepatic, cardiac or bone disease in humans.

Conclusion: The Recommended Daily Intake of Proteins (0.8g/kg/day) does not apply to the needs of the active population. As such, high protein diets are an excellent method to obtain improvements in body composition, metabolic profile and disease prevention in active individuals. Associated with physical exercise, these are fundamental for maintaining or increasing muscle mass and reducing adipose tissue, among other benefits. The metabolism of these diets proved to be safe and physiologically possible without injury to certain target systems, such as renal, hepatic, locomotor and cardiovascular systems. Protein supplementation, through whey, casein and BCAA, has been shown to be an effective ally to meet daily protein requirements, providing numerous health benefits without associated adverse effects.

Key Words

Protein, side effects, renal function, whey, casein

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Índice	vii
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de acrónimos	X
<hr/>	
1. Introdução	1
1.1. Metodologia	2
<hr/>	
2. Proteínas e Aminoácidos	3
2.1. Aminoácidos	3
2.2. Digestão e Absorção	4
2.3. Visão Geral do Metabolismo	5
2.4. Funções no Organismo	7
<hr/>	
3. Requerimentos Proteicos Diários	8
3.1. Fontes de Proteínas	9
3.2. Doses Recomendadas de Ingestão Proteica	9
3.3. <i>Timing</i> de Ingestão Proteica	12
3.4. Coingestão Proteica com Outros Macronutrientes	12
3.5. Velocidade de Absorção das Proteínas	13
<hr/>	
4. Segurança	15
4.1. Sistema Renal	15
4.2. Sistema Locomotor	17
4.3. Função Hepática	18
4.4. Sistema Cardiovascular	18
4.5. Diabetes mellitus 2	18
<hr/>	
5. Suplementação Proteica	19
5.1. Proteína do Soro de Leite (<i>whey</i>)	19
5.2. Caseína	21
5.3. BCAA	23
<hr/>	
6. Conclusão	26
6.1. Perspetivas Futuras	27
<hr/>	
7. Referências Bibliográficas	29

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura molecular dos aminoácidos.	3
Figura 2 - Digestão das proteínas da dieta pelas enzimas proteolíticas no sistema gastrointestinal.	4
Figura 3 - Fluxo do azoto dos aminoácidos para o ciclo da ureia.	5
Figura 4 - Equilíbrio pós-prandial de leucina após 7 horas.	13
Figura 5 - Taxas de absorção de diferentes fontes proteicas.	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fontes de proteínas obtidas através de alimentos ou suplementos.	9
Tabela 2 - Percentagem de <i>whey</i> nas diferentes fórmulas comerciais.	20

Lista de Acrónimos

DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes mellitus 2
IDR	Ingestão Diária Recomendada
AHA	<i>American Heart Association</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
BCAA	<i>Branched Chain Amino Acids</i>
HTA	Hipertensão Arterial
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
ISSN	<i>International Society of Sports Nutrition</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>

1. Introdução

A proteína proveniente da dieta é requerida para a construção de músculo esquelético, osso, tecidos moles, manutenção e produção de hormonas, anticorpos e enzimas. (1) O músculo esquelético desempenha um papel determinante na saúde humana, não só como agente preventivo de doenças como obesidade, DCV, DM2 e osteoporose, mas também pela sua relevância para o sistema imunitário e outros, mediante a libertação de mioquinas. (1-3) A prática de exercício físico associada a ingestão proteica adequada é um fator chave na regulação da massa muscular de cada indivíduo. (1)

A proteína é o principal macronutriente que garante a construção e manutenção de massa muscular e que provoca maior efeito térmico e saciedade, razão que justifica o uso disseminado das dietas hiperproteicas como a base de planos alimentares com o objetivo de perda de peso, assim como de hipertrofia muscular. (1)

As recomendações de ingestão proteica diárias para otimizar a manutenção ou formação de massa muscular não se restringem a uma dose limite. De facto, múltiplos fatores regulam a resposta da síntese proteica muscular, tais como a fonte proteica, a dose por refeição, o *timing*, o padrão alimentar, a coingestão com outros macronutrientes, o exercício físico, etc. (1)

Historicamente, a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de proteína é de 0,8 g/kg de peso corporal, valor considerado suficiente e adequado para adultos saudáveis sedentários. No entanto, diversos estudos garantem que indivíduos que treinam regularmente requerem ingestões proteicas diárias superiores, de forma a compensar a oxidação de aminoácidos e reparar as microlesões miofibrilares provocadas pelo exercício físico. (4,5) É importante salientar que, apesar do organismo humano conseguir tolerar a ingestão de elevadas cargas proteicas, este não é o método ideal de aproveitamento das proteínas dietéticas para a formação de massa muscular. (1)

Ao longo dos anos, debateu-se na comunidade científica a segurança para o organismo das dietas hiperproteicas. Em 2001, o Comité de Nutrição da *American Heart Association* (AHA) afirmou que as dietas hiperproteicas representam um risco para o desenvolvimento de doença cardíaca, renal, óssea e hepática. Posteriormente, diversos estudos foram realizados nesta área, sendo que a vasta maioria não corrobora tal afirmação. (6)

O consumo de suplementos nutricionais é uma prática disseminada na população geral, sobretudo em atletas profissionais e recreativos. Os suplementos proteicos são dos mais populares, sobretudo junto dos atletas que procuram a hipertrofia muscular. O consumo de suplementos não está isento do risco de eventos adversos para a saúde, sobretudo se estes não forem devidamente regulamentados e certificados por empresas de garantia de qualidade. (7)

1.1 Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura científica sobre o tema, através da base de dados eletrônica PubMed, Google Scholar, entre outros. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como *“protein”, “protein supplements”, “excess protein intake”, “protein metabolism”, “protein requirements”, “whey protein”, “casein”, “BCAA”, “protein and health risks”, “protein and renal function”, etc.* Foram incluídos todos os artigos relevantes, incluindo artigos científicos, artigos de revisão e meta análises, publicados até 31 de Dezembro de 2016, privilegiando os mais recentes. Filtraram-se os artigos pelo idioma, incluindo na pesquisa aqueles publicados em inglês, português e espanhol.

2. Proteínas e Aminoácidos

2.1. Aminoácidos

Todas as proteínas compartilham a característica estrutural comum de serem polímeros lineares de aminoácidos ligados entre si por ligações peptídicas. Cada aminoácido apresenta um grupo carboxilo (COOH), um grupo amina (NH₂) e uma cadeia lateral distinta (Grupo R) ligados a um átomo de carbono (C).

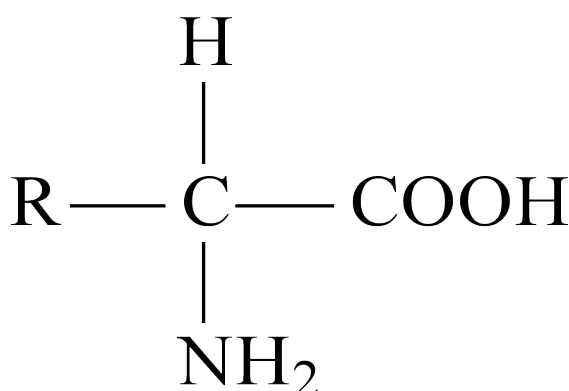


Figura 1 - Estrutura molecular dos aminoácidos.

A função principal dos aminoácidos é servir como blocos estruturais nas reações biossintéticas, sobretudo na síntese de proteína tecidual. Apenas secundariamente o nosso organismo recorre às proteínas como fonte de energia. Os aminoácidos resultantes da digestão de proteínas da dieta, degradação proteica tecidual e outros aminoácidos livres constituem o *pool* de aminoácidos. (8)

Vinte aminoácidos diferentes constituem as proteínas dos mamíferos, dos quais nove são considerados essenciais e onze não essenciais.

2.1.1. Aminoácidos Essenciais

Os aminoácidos essenciais não podem ser sintetizados pelo organismo, logo devem ser obtidos através da alimentação. Deste grupo fazem parte: treonina, triptofano, histidina, lisina, isoleucina, leucina, fenilalanina, valina e metionina.

A composição de aminoácidos existentes em cada ingestão proteica influencia a resposta da síntese proteica pós-treino. A criação de músculo apenas é determinada pelos aminoácidos essenciais, sendo que os aminoácidos não essenciais são desnecessários para este processo. (2) Os aminoácidos essenciais potenciam a síntese proteica muscular de duas formas: servem como substrato para a formação de proteínas musculares e atuam como fatores de regulação do processo. (2)

2.1.2. Aminoácidos Não Essenciais

São onze os aminoácidos que podem ser sintetizados pelo organismo. Dez são sintetizados a partir de glicose e uma fonte de azoto: asparagina, aspartato, glicina, serina, alanina, cisteína, glutamina, glutamato, prolina e arginina, enquanto a tirosina pode ser sintetizada a partir da fenilalanina. Os diferentes aminoácidos não essenciais têm diferentes funções específicas. (8)

2.2. Digestão e Absorção

As proteínas são demasiado complexas para serem absorvidas pelo intestino. Como tal, devem ser hidrolisadas para originar os seus aminoácidos constituintes, os quais podem ser absorvidos. As enzimas proteolíticas responsáveis pela degradação das proteínas são produzidas pelo estômago, pâncreas e intestino delgado.

Após a ingestão de um alimento proteico, este não sofre digestão na boca. Esta inicia-se no estômago, na presença de HCl e pepsina. Aqui formam-se polipéptidos complexos que depois são enviados para o intestino delgado, onde são clivados a oligopéptidos e aminoácidos pela ação de enzimas pancreáticas. No intestino delgado, as aminopeptidases locais continuam a clivagem e produzem aminoácidos livres e péptidos de pequenas dimensões. Os aminoácidos livres são absorvidos pelas células epiteliais e enviados, pela veia porta, ao fígado para serem metabolizados ou libertados na circulação. (8)

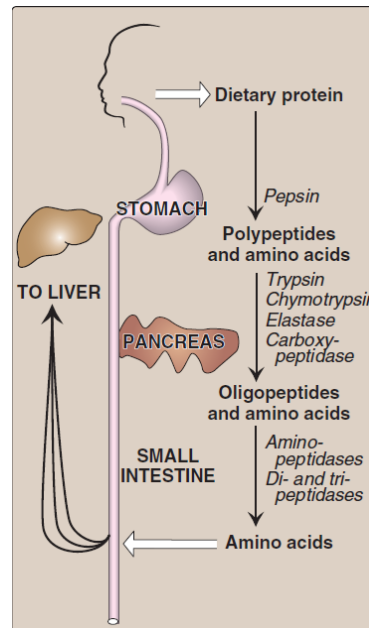


Figura 2 - Digestão das proteínas da dieta pelas enzimas proteolíticas no sistema gastrointestinal. (8)

2.3. Visão Geral do Metabolismo

Os aminoácidos contêm átomos de azoto (nitrogénio, N), carbono (C), hidrogénio (H) e oxigénio (O). Este azoto não pode ser armazenado e os aminoácidos em excesso relativamente às necessidades biossintéticas da célula são imediatamente degradados. (8)

Na primeira fase do catabolismo ocorre a remoção dos grupos α -amina por transaminação e desaminação oxidativa, formando amónia e os α -cetoácidos correspondentes. Parte da amónia livre é excretada na urina mas a maior parte é usada na síntese de ureia.

Posteriormente, os esqueletos de carbono dos α -cetoácidos são convertidos em intermediários de vias metabólicas produtoras de energia. Estes compostos podem ser metabolizados e originar CO_2 e água, glicose, ácidos gordos ou corpos cetónicos.

Quando a ingestão de proteína é superior à dose necessária para a síntese muscular, os aminoácidos em excesso são metabolizados: o esqueleto de carbono é oxidado ou convertido em hidratos de carbono ou gordura para armazenamento, ao passo que os seus grupos amina são convertidos em amónia. (8)

Sendo assim, o nosso organismo metaboliza e excreta as proteínas por 4 vias distintas:

- Secreção no intestino;
- Perda de azoto na urina e suor;
- Perda de carbono na respiração;
- Incorporação em hidratos de carbono ou gordura para armazenamento. (9)

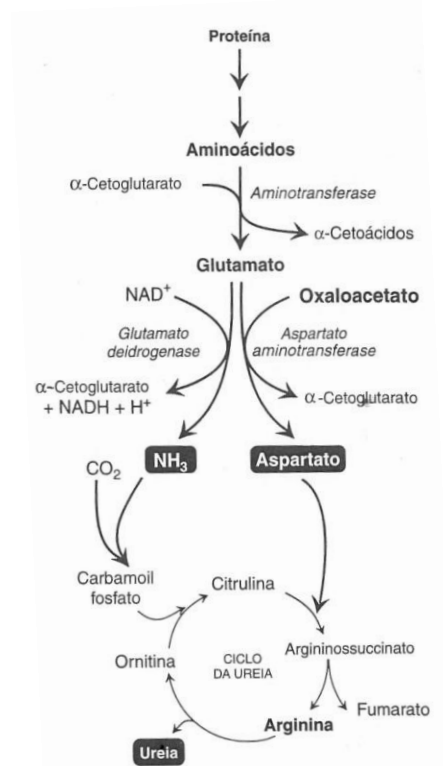


Figura 3 - Fluxo do azoto dos aminoácidos para o ciclo da ureia. (8)

2.3.1. Metabolismo do Azoto

O azoto dos aminoácidos é convertido em vários produtos finais, como: amónia, ácido úrico e ureia, sendo esta última excretada sob a forma hidrossolúvel, não tóxica.

A remoção do grupo α -amina é o primeiro passo no catabolismo de todos os aminoácidos. Desta remoção, através da reação de transaminação seguida de desaminação oxidativa, resultam a amónia e o aspartato, as 2 fontes de azoto da ureia. (8)

O excedente de azoto é excretado principalmente como ureia na urina. (10) Em jejum ou em dietas ricas em proteína e pobres em hidratos de carbono, surge a necessidade de usar os aminoácidos como fonte de carbono para a neoglicogénese. (11)

O metabolismo das proteínas é habitualmente inferido pela medida do equilíbrio do azoto (diferença entre a ingestão e a excreção de azoto). Quando a ingestão excede a excreção, a proteína é retida pelo corpo. Esta situação é necessária para o crescimento, gravidez, recuperação de perdas musculares e é geralmente referida como equilíbrio de azoto positivo. (10,11) Mesmo nesta situação, uma quantidade considerável dos aminoácidos serão catabolizados por serem excedentários. (4,11)

Por outro lado, a situação em que a excreção excede a ingestão é conhecida como equilíbrio de azoto negativo. Tal significa que a proteína está a ser degradada a uma taxa maior do que está a ser sintetizada resultando numa perda de massa muscular. (10)

2.3.2. Ciclo da Ureia

O ciclo da ureia é a via mais importante para a eliminação do azoto no corpo, representando mais de 90% da sua excreção. A ureia é a principal forma de eliminação dos grupos amina provenientes dos aminoácidos. Um átomo de nitrogénio (azoto) da molécula de ureia é fornecido pelo NH_3 livre e o outro pelo aspartato. O carbono e o oxigénio da ureia são derivados do CO_2 . A ureia é produzida pelo fígado, transportada pelo sangue até aos rins e depois excretada na urina. (8)

O catabolismo dos aminoácidos ocorre no fígado, através do ciclo da ureia. Em condições normais, este processo não deve elevar a amónia no sangue pois níveis elevados (hiperamónia) são tóxicos para o SNC. A taxa de conversão de amónia, proveniente dos aminoácidos, em ureia é limitada. Como tal, visto que existe um valor limite de síntese e excreção de ureia que não poderá ser superado, caso a quantidade de aminoácidos disponíveis seja demasiado elevada, o que acontece é um prolongamento da duração da taxa máxima de síntese e excreção de ureia. (1)

2.3.3. Metabolismo dos Esqueletos de Carbono

O catabolismo dos esqueletos de carbono dos aminoácidos resulta na formação de 7 produtos: oxalacetato, α -cetoglutarato, piruvato, fumarato, acetil coA, acetoacetil coA e

succinil coA. Estes sofrem o metabolismo intermediário, daí resultando a síntese de glicose ou lípido ou na produção de energia através da sua oxidação a CO₂ e água pelo ciclo de Krebs. (8)

2.4. Funções no Organismo

Após ocorrer o seu metabolismo, a proteína pode seguir múltiplos destinos no corpo. Esta poderá ser usada para construção de músculo esquelético, osso, tecidos moles, manutenção e produção de hormonas, anticorpos e enzimas. (1) O músculo esquelético detém um papel fundamental na performance desportiva do atleta e na saúde. A este último nível, a sua preponderância é classicamente subvalorizada, tendo este um forte papel preventivo em doenças como obesidade, DCV, DM2 e osteoporose, para além de um papel imunitário importante, sobretudo na recuperação do processo inflamatório pós-treino. (2,3,12)

A proteína é o principal macronutriente que garante a construção e manutenção de massa muscular e que provoca maior efeito térmico e saciedade, diminuindo a ingestão calórica subsequente. (1) Vários estudos comprovam os benefícios da proteína alimentar no perfil lipídico, ao reduzir o colesterol total, LDL e VLDL, triglicérides e aumentar o colesterol HDL. (1) Esta aumenta a sensibilidade à insulina, diminui a pressão arterial e provou-se que existe uma correlação negativa entre consumo proteico e o aparecimento de doenças cardiovasculares. (1) Todos estes benefícios fazem com que o consumo adequado de proteína seja um componente significativo dos variados tipos de dieta. (13,14)

Todos estes efeitos são consensuais a curto prazo, sendo que a médio e longo prazo os seus resultados poderão ser nulos ou até prejudiciais. Um estudo de 2015 afirma que dietas hiperproteicas podem estar associadas a aumento de peso, cancro e morte em adultos de meia-idade e idosos com doença cardiovascular de alto risco, sobretudo no caso da proteína animal. (14) Alguns investigadores apontam hiperaminoacidémia, hiperamonémia, hiperinsulinémia, náusea, diarreia e até morte como possíveis consequências associadas ao excesso de ingestão proteica. (1)

Inúmeros estudos afirmam que dietas ricas em proteína e pobres em hidratos de carbono, realizadas com o objetivo de perda de peso, resultam em maior oxidação de gordura e menor catabolismo de massa muscular. (13,15-18) Estes resultados são significativos até 6 meses depois, perdendo relevância após cerca de 12 meses. (15,16) Em 2016, Jose Antonio et al.(19), recrutaram 12 voluntários para efetuarem dietas hipercalóricas com valores extremamente elevados de proteína (acima de 3g/kg/d) que não demonstraram efeitos na composição corporal ou no perfil metabólico comparativamente a outras dietas, já por si, hiperproteicas (1,4 g/kg/d). (20,21) Seria expectável um aumento da gordura corporal pelo excedente calórico, no entanto, isso não se revelou, antes pelo contrário; os investigadores apontam a termogénese alimentar induzida pelas proteínas como a principal explicação, entre outros fatores associados. (19,21)

3. Requerimentos Proteicos Diários

Os requerimentos proteicos são definidos como a quantidade mínima de proteína que satisfaz as exigências metabólicas e mantém a composição corporal do indivíduo. No entanto, a quantidade ótima de ingestão proteica varia conforme o treino e os objetivos individuais. (22) A quantidade não é o único fator em jogo e apenas considerar este fator resulta numa visão demasiado simplista da questão. Outros fatores como a qualidade, composição das proteínas e o *timing* de ingestão são também importantes. (1,22) Mais importante ainda é a quantidade energética total diária e o programa de treino em questão. O balanço do azoto é o método preferencial para estimar as necessidades de proteína, apesar de revelar algumas limitações. (22)

É sabido que o treino, mesmo aquele que visa o incremento de massa muscular, destrói fibras musculares e, como tal, o corpo necessita de maior quantidade de proteínas para repor os danos e criar novo músculo. Alguns estudos comprovam que, em praticantes regulares de exercício físico, o treino potencia um melhor aproveitamento dos aminoácidos sanguíneos circulantes, pelo que não é necessário um aumento da ingestão proteica para manter os níveis de massa muscular. (20,22) Por outro lado, caso o objetivo seja aumentar a massa muscular, tal como o dos atletas de treino de força ou hipertrofia, deve-se superar o equilíbrio de azoto, atingindo-se um balanço positivo, ou seja, a retenção azotada. (10) No entanto, não está comprovado que esta retenção azotada conduza sempre a um aumento da massa muscular. (22)

A Ingestão Diária Recomendada de proteína (IDR) pela FDA é de 0,8 g/kg de peso corporal. Este valor é considerado suficiente para atingir as necessidades proteicas da grande maioria dos adultos. No entanto, importa salientar que os estudos que conduziram a este valor foram realizados em indivíduos sedentários e não têm em consideração as diferenças de atividade física diária individuais. (4,5,23) Atualmente sabe-se que o treino vigoroso regular potencia o catabolismo muscular e oxidação dos aminoácidos e, como tal, praticantes regulares de atividade física têm uma necessidade aumentada de consumo proteico. (4,5,19,20,23) Mesmo em indivíduos sedentários, sobretudo idosos, a evidência científica parece unânime em considerar o valor da IDR insuficiente e recomenda ingestões proteicas superiores de forma a evitar a degradação muscular e problemas de saúde a ela associados, como sarcopenia e osteoporose. (4)

Diversos estudos foram realizados para determinar qual a dose diária ideal a recomendar a cada atleta em função do seu treino. É importante lembrar que existem inúmeras variáveis a ter em consideração mas, apesar dos estudos apresentarem algumas diferenças em relação aos valores ideais, assume-se, de uma forma geral, que a dose recomendada para atletas de velocidade e força é de 1,4-2g/kg/dia (1,5,19,21) e para atletas de resistência 1,2-1,4 g/kg/dia. (1,4,10,22,23) Numa revisão de 2006, aconselha-se uma ingestão proteica que represente 25% da ingestão energética total, o que, na prática, é garantia do consumo de

uma carga proteica abaixo do valor máximo teórico de segurança de 3,6 g/kg/dia, a partir do qual podem surgir sintomas de hiperaminoacidemia e hiperamonemia. Sugere-se que ingestões de proteína superiores a 40% da ingestão energética diária são consideradas excessivas (22) pois não resultam em maior síntese proteica e os aminoácidos adicionais são maioritariamente oxidados. (4,19,20)

No tocante à população idosa que mantenha um estilo de vida ativo, a *International Society of Sports Nutrition* (ISSN) recomenda ingestões proteicas diárias entre 1,4-2 g/kg/d assegurando a isenção de riscos para a saúde. (5)

3.1. Fontes de Proteínas

A qualidade de uma fonte proteica é determinada pelo perfil e biodisponibilidade dos aminoácidos essenciais e pela digestibilidade do alimento. As melhores fontes de proteínas com elevado valor biológico, obtidas através de alimentos ou suplementos, são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Fontes de proteínas obtidas através de alimentos ou suplementos.

Animal	carne, peixe, ovos, laticínios
Vegetal	leguminosas, cereais, quinoa, frutos secos
Suplementos	proteína de soro do leite (<i>whey</i>), caseína, proteína de soja, proteína de arroz

As proteínas animais, nomeadamente as derivadas do leite (caseína e *whey*), ovos e carne, são proteínas de elevada qualidade, visto conterem todos os aminoácidos essenciais que o organismo necessita para um desenvolvimento saudável, ao contrário das proteínas vegetais que carecem de um ou mais aminoácidos essenciais. (24)

3.2. Doses Recomendadas de Ingestão Proteica

Este é um dos tópicos mais controversos relativamente à ingestão proteica. O tipo, *timing* e dose de proteína influenciam a resposta da síntese muscular após o exercício, sendo a dose o fator mais importante. (25) Outros fatores extrínsecos como massa muscular do indivíduo, sexo, hábitos de exercício físico, coingestão de hidratos de carbono e lípidos, jejum ou estado pós-prandial, métodos de recolha dos dados, etc. devem ser tidos em consideração, pois a sua influência nas conclusões dos estudos carece de maior investigação científica.

Independentemente da idade, a evidência científica aponta para a existência de uma dose saturável de proteína a partir da qual se atinge um *plateau* em termos de síntese proteica muscular e um aumento da oxidação irreversível dos aminoácidos e produção de ureia, ou seja, desperdício proteico. (20)

Em contrapartida, outra corrente de pensamento existente no seio da comunidade científica considera que não existe uma dose limite de absorção proteica por refeição, tal como defendem os praticantes de jejum intermitente e outros tipos de dieta. Arnal et al.(26), nos seus ensaios clínicos testaram essa teoria. Em mulheres idosas, estes concluíram que ingerir a quase totalidade (80%) de proteína diária numa só refeição foi mais eficiente na retenção muscular do que distribuir a quantidade diária em 4 refeições ao longo do dia. A mesma experiência foi realizada em jovens mulheres, concluindo-se que era indiferente a distribuição da proteína pelo número de refeições diárias. (27) Estas conclusões entram em conflito com a teoria referida acima, visto reforçarem a ideia de que não existe uma dose limite proteica e que a distribuição da proteína por várias refeições não tem significado.

Nunca é demais reforçar que os resultados dos estudos científicos devem ser sempre interpretados com alguma prudência e critério, uma vez que ainda não existe um consenso absoluto na comunidade científica relativamente a esta temática.

3.2.1. Jovens e Adultos jovens

Witard et al.(28), em 2014, realizaram uma experiência em 48 jovens atletas voluntários. Imediatamente após um treino de força de perna unilateral, os jovens ingeriram uma solução com 0, 10, 20 ou 40g de proteína *whey* isolada. Após diversas medições, descobriu-se que a síntese proteica muscular foi superior para a dose de 20 do que para a de 10g, no entanto, foi apenas ligeiramente superior (10%) para a dose de 40 em relação à de 20g. A dose de 40g não conseguiu estimular a síntese proteica muscular de forma significativa em relação à de 20g e revelou elevados índices de oxidação de aminoácidos e formação de ureia. Os autores do estudo atribuem a explicação desta limitação ao “efeito de músculo cheio”, ou seja, ao ser atingida a saturação da disponibilidade das células musculares para receberem aminoácidos, os excedentes serão oxidados e excretados. Sendo assim, os autores concluíram que em indivíduos jovens treinados, com uma média de 80kg de peso, a dose ideal para estimular a máxima síntese proteica miofibrilar é de cerca de 20g por refeição. Valores acima deste valor têm benefícios reduzidos resultando, sobretudo, em oxidação de aminoácidos e formação de ureia.

Em 2009, Moore et al.(29), já haviam realizado um estudo com protocolo semelhante, cujas principais diferenças foram a participação de apenas 6 jovens voluntários, a utilização de bebidas de ovos completos e os exercícios de força de pernas efetuaram-se bilateralmente. As conclusões foram semelhantes ao estudo anteriormente referido, tendo-se encontrado o valor de 20g como aquele a partir do qual se atinge um *plateau* de síntese proteica muscular tanto pós-exercício como em repouso.

Outro estudo que ajudou a construir a teoria da dose-limite foi realizado em 2009 por Symons et al.(30) Neste estudo, voluntários jovens e idosos ingeriram uma dose moderada de carne bovina (30g de proteína) ou uma dose grande (90g de proteína) para comparar os efeitos anabólicos na síntese proteica. De facto, tanto nos jovens como nos idosos, as duas

doses obtiveram resultados semelhantes, levando à conclusão de que não existe benefício na síntese proteica em ingerir doses superiores a 30g de proteína de alta qualidade.

Mais recentemente, em 2013, numa tentativa de perceber a importância da distribuição da proteína ingerida ao longo do dia, testaram-se três padrões de distribuição de 80g ao longo de 12h, após uma sessão de treino. O padrão que se revelou superior em termos de síntese proteica muscular foi o de 4x20g comparativamente aos de 8x10g e 2x40g. (31)

A evidência científica parecia concordar com a dose limite de 20g até que, em 2016, surgiu um estudo realizado por MacNaughton et al.(25) que veio desafiar as conclusões até então implementadas. Apesar de conter um protocolo similar aos estudos realizados por Witard et al.(28) e Moore et al.(29), desta vez todo o corpo foi exercitado antes da ingestão proteica, o que resultou numa conclusão diferente. Neste estudo, a dose de 40g de *whey* tomada pós-treino revelou uma resposta significativamente melhor de síntese proteica miofibrilar. A explicação avançada pelos investigadores foi que o facto de um maior número de músculos exercitados recrutarem mais aminoácidos da corrente sanguínea e, assim, aumentarem as necessidades proteicas para estimular ao máximo a formação de novo músculo. Outra conclusão que este estudo proporcionou foi a ausência de influência da massa muscular do indivíduo na dose proteica necessária para a síntese muscular, ao contrário da quantidade de músculos exercitados.

Numa revisão de 2011 realizada pela *International Society of Sports Nutrition* (ISSN), concluiu-se que o padrão ideal de distribuição proteica diária será o consumo de 20-30g de proteína de alto valor biológico (10-15g de aminoácidos essenciais) por várias refeições ao longo do dia. (32)

Em 2016, uma revisão da literatura realizada por Witard, MacNaughton et al.(2), definiu que para jovens e adultos jovens, em repouso, a dose ideal de ingestão proteica por refeição que estimula a máxima síntese proteica muscular é de 20g (cerca de 10g de aminoácidos essenciais), o que corresponderá a 0,24 g/kg peso corporal/refeição. Em estado pós-treino este limite é mais difícil de definir, admitindo-se a possibilidade que possa ser ligeiramente superior, carecendo de mais estudos para o comprovar. (2)

3.2.2. Adultos Velhos e Idosos

A capacidade de construção de massa muscular em resposta à disponibilidade de aminoácidos no sangue decresce com o avançar da idade. (2,33,34) Sendo assim, os adultos velhos e idosos apresentam uma resistência anabólica, comparativamente aos mais jovens, para baixas doses de aminoácidos essenciais, logo as doses de aminoácidos necessárias para a regeneração muscular aumentam, calculando-se em cerca de 68% superiores. (2,34)

Em adultos mais velhos e idosos o valor ótimo que garante a máxima síntese proteica miofibrilar é mais difícil de definir. Existem vários fatores ainda não comprovados que podem interferir neste valor como a quantidade de massa muscular, a fonte da proteína, o sexo, coingestão de outros macronutrientes, atividade física, etc. Nos idosos, a coingestão de proteína com hidratos de carbono revelou uma diminuição da resposta anabólica,

contrariamente aos mais jovens. No entanto, este efeito foi contrariado pelo aumento da atividade física. (20,34) Uma boa forma de promover a síntese proteica e manter a massa muscular nesta população será ingerir entre 25-30g de proteína de elevado valor biológico (~10g de aminoácidos essenciais) em cada refeição. (34)

Devido à resistência anabólica relacionada com a idade, os idosos conseguem tolerar doses proteicas superiores sem as oxidar excessivamente, por isso, parece existir consenso em estabelecer um valor de 35-40g (cerca de 20g de aminoácidos essenciais) como a dose ótima para a máxima estimulação da síntese proteica muscular em idosos, o que corresponderá a 0,4 g/kg peso corporal/refeição. (2,28,33)

3.3. Timing de Ingestão Proteica

O momento em que os músculos estão mais recetivos aos aminoácidos sanguíneos circulantes, para iniciar o crescimento e reparação musculares, é imediatamente após o treino de musculação. (2,4) Esta capacidade de síntese vai diminuindo com o tempo. (2) Este facto introduziu o conceito de “janela de oportunidade anabólica”, um período de tempo até ao máximo de 1 hora após o fim do treino, no qual se torna mandatária a ingestão proteica, caso contrário, a regeneração muscular será deficiente. Contudo, tal conceito não passa de um mito, visto que a evidência científica comprova que o treino de musculação potencia a síntese proteica muscular durante pelo menos 48 horas e que a ingestão proteica imediata pós-treino não é determinante no ganho de massa muscular. (2) Sendo assim, o debate se a ingestão proteica deve ser feita pré ou pós-treino é inconclusivo, visto que os estudos científicos revelaram benefícios semelhantes nas duas hipóteses ou resultados inconsistentes. (2,22)

3.4. Coingestão Proteica com Outros Macronutrientes

A coingestão de proteínas com hidratos de carbono revela-se vantajosa devido ao aumento da libertação de insulina resultante. A insulina exerce o seu papel anabólico ao facilitar o aporte muscular dos aminoácidos sanguíneos e inibir a degradação muscular. (2,4) Este efeito inibitório é a principal vantagem de adicionar hidratos de carbono a proteínas na mesma refeição pós-treino, visto que a insulina, por si só, não tem efeito aditivo para construir mais músculo. (4,22) No entanto, este estímulo insulinogénico só se revelou benéfico quando as doses de aminoácidos são baixas, ou seja, quando os níveis de aminoácidos sanguíneos são moderados a altos, a resposta insulinogénica a estes é suficiente para obter os mesmos resultados, não sendo necessário associar hidratos de carbono à ingestão proteica. (2)

A coingestão de gordura com proteína tem revelado resultados inconsistentes. (2) Em indivíduos no estado de repouso, a infusão lipídica, sem proteínas, não revelou benefícios na síntese proteica. (22)

3.5. Velocidade de Absorção das Proteínas

O ritmo de digestão e absorção de cada tipo de proteína é um fator regulador independente da retenção ou degradação da proteína no organismo. (1,35)

As proteínas de absorção rápida (8-10 g/h), como *Branched Chain Amino Acids* (BCAA) e *whey*, provocam um forte, rápido e transitório aumento da aminoacidemia, assim como do fluxo e oxidação de leucina. Estas proteínas estimulam a síntese proteica em cerca de 68% e apenas transitória e moderadamente inibem a sua degradação. Como também estimulam fortemente a oxidação dos aminoácidos, as proteínas rápidas apresentam um saldo de retenção proteica inferior ao das proteínas lentas. (1)

As proteínas de absorção lenta (6g/h), como a caseína ou pequenas doses (2,3g) de *whey* ingeridas a cada 20 minutos, também elevam a aminoacidemia, só que de forma mais discreta, gradual e prolongada. Provou-se que a caseína consegue inibir a degradação proteica em cerca de 34%, num período de 7 horas pós-prandial, e apenas ligeiramente contribuir para a síntese. (1,36) Como tal, o equilíbrio pós-prandial de leucina após 7 horas, um indicador de deposição proteica, é superior para a caseína comparativamente à *whey*. Um estudo comprovou que a estimulação da síntese muscular após ingestão de proteína de absorção rápida foi imediata e dramática ao passo que com proteína lenta foi inexistente. No entanto, devido ao forte efeito inibitório da degradação muscular proveniente da proteína lenta, após 7 horas, esta consegue ter um equilíbrio de leucina e, portanto, de massa muscular, superior. (35)

Sendo assim, conclui-se que para estimular a formação de massa muscular é necessária uma elevada aminoacidemia ao passo que para inibir a degradação muscular é necessária uma prolongada aminoacidemia. (35)

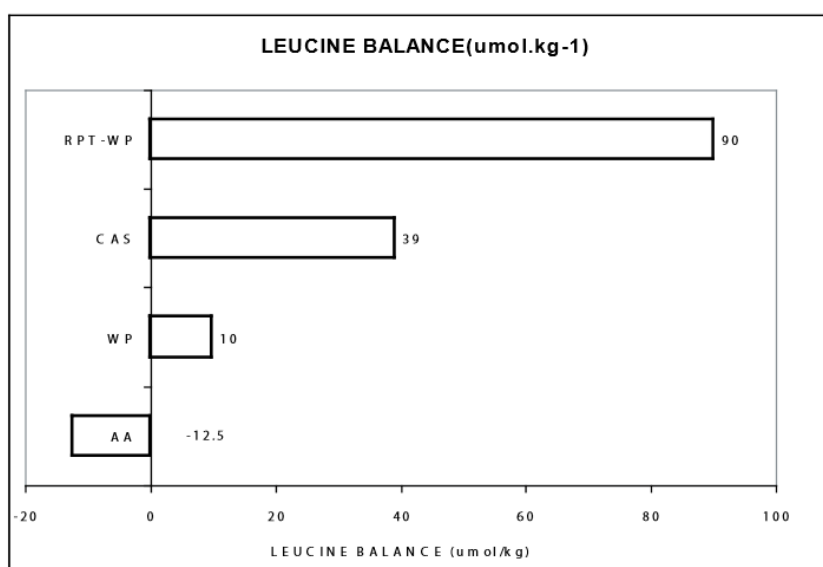


Figura 4 - Equilíbrio pós-prandial de leucina após 7 horas. WP: *whey protein*; RPT-WP: 2,3g de *whey protein* ingeridas a cada 20 minutos; CAS: caseína; AA: aminoácidos.(1)

Protein source	Absorption rate (g/h)
Egg protein raw	1.3
Pea flour	2.4
Egg protein cooked	2.8
Pea flour: globulins & albumins	3.4
Milk protein	3.5
Soy protein isolate	3.9
Free AA	4.3
Casein isolate	6.1
Free AA (same profile as casein)	7-7.5
Whey isolate	8-10

Figura 5 - Taxas de absorção de diferentes fontes proteicas. (1)

4. Segurança

A implementação das dietas hiperproteicas como um plano alimentar de referência levantou questões na comunidade científica relativamente aos seus possíveis efeitos adversos, sobretudo ao nível dos órgãos responsáveis pelo seu metabolismo e excreção. Em 2001, o Comité de Nutrição da *American Heart Association* (AHA) afirmou que as dietas hiperproteicas representam um risco para o desenvolvimento de doença cardíaca, renal, óssea e hepática. (6)

4.1. Sistema Renal

Pela análise da literatura existente sobre os efeitos renais das dietas hiperproteicas em modelos animais (ratos), demonstrou-se uma hipertrofia renal e elevação da TFG nas primeiras 2 semanas, porém, sem qualquer sinal de lesão renal. (18) Um estudo efetuado em ratos alimentados com altas doses de caseína revelou um estado de hipocitratúria e hipercalcúria, com conseqüente excreção elevada de ácidos na urina e reabsorção óssea. Apesar das condições predisponentes, não se observou a formação de cálculos renais ou nefrocalcinose. (37) Experiências semelhantes em humanos revelam aumento da excreção urinária de ácidos mas em muito menor proporção. (37) Numa experiência com ratos nefrectomizados, constatou-se que os que ingeriram mais proteína revelaram maior incidência de esclerose glomerular e que a restrição proteica é um fator que retarda mas não previne a progressão da lesão renal. (38)

A literatura existente relativa a seres humanos revela uma mudança de paradigma. A “Hipótese de Brenner”, surgida em 1982, foi a primeira teoria a assumir que o elevado consumo de proteína poderia levar à lesão dos glomérulos através de um aumento da pressão intraglomerular e hiperfiltração. Este *stress* hemodinâmico provocaria alterações fisiopatológicas nos rins que, com o tempo, conduziriam a uma esclerose progressiva e declínio da função renal. (39) De facto, o consumo proteico eleva consideravelmente a TFG e uma dieta rica em proteínas parece agravar a insuficiência renal em indivíduos com doença pré-existente, comprovado pelos inúmeros estudos-caso que demonstraram uma clara progressão da disfunção renal com o aumento da ingestão proteica e um atraso da progressão com a restrição proteica. (1) No entanto, salienta-se o facto da maioria dos artigos científicos que assegura efeitos nefastos das alimentações hiperproteicas ser proveniente de estudos em modelos animais ou doentes com patologia renal prévia. Como tal, torna-se inapropriado estender as mesmas conclusões a humanos saudáveis. (5,39)

Numa revisão de 1999, Walser concluiu que não existe nenhuma razão válida para restringir as proteínas da dieta em indivíduos saudáveis e que, para além disso, as dietas hipoproteicas não só não previnem a deterioração da função renal como poderão ser a sua principal causa. (6,40) De facto, as dietas relativamente altas em proteína, ao diminuírem a

incidência de fatores de risco de insuficiência renal crônica (HTA, diabetes, obesidade e síndrome metabólico), podem apresentar benefícios para o funcionamento renal. (5) Note-se que os resultados do maior ensaio clínico randomizado sobre dieta em doentes renais, *The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, não demonstraram benefícios da restrição proteica na progressão na doença renal e, para além disso, acredita-se que a IDR para as proteínas não é suficiente para garantir a homeostasia do cálcio no organismo. (40)

Pela primeira vez, em 1999, Skov et al.(41) testaram as alterações renais a longo prazo (6 meses) em indivíduos sem doenças mas com excesso de peso, em função das proteínas dietéticas (subdivididos em grupos com alto ou baixo consumo proteico). Um consumo proteico deficiente conduz à diminuição da TFG e do volume renal, ao passo que exatamente o oposto acontece quando se aumenta a quantidade de proteína na dieta. Os níveis de albuminúria mantiveram-se normais e inalterados em ambos os grupos. Sendo assim, este estudo concluiu que variações moderadas na quantidade de proteínas na dieta interferem na função e volume renais, que se adaptam a cargas proteicas sem ocorrência de efeitos adversos. Estas alterações da função renal induzidas pelas proteínas dietéticas são mecanismos adaptativos normais bem dentro dos limites funcionais de um rim saudável. (39)

Em 2011, 8 culturistas de elite ingeriram elevadíssimas quantidades de proteína (4,3 g/kg/dia) resultando, obviamente, num aumento da excreção urinária de ureia e creatinina. Curiosamente, não se demonstrou um estado de acidose metabólica, tal como seria esperado devido à elevada dose proteica consumida e sua carga acídica correspondente. Sendo assim, os investigadores concluíram que o exercício anaeróbio acompanhado de suplementação mineral (K^+ e Ca^{2+}) pode reduzir ou neutralizar os efeitos negativos provenientes do metabolismo proteico. (42) De um ponto de vista prático, podemos constatar que não são relatados casos de doença renal em halterofilistas ou outros atletas que consumiram elevadas doses proteicas diárias ao longo de vários anos. (10)

Dietas hiperproteicas provocam elevações na TFG, resultando em hiperfiltração e hipertrofia renal. Este processo fisiológico adaptativo também está presente em grávidas e indivíduos nefrectomizados, revelando-se um fenómeno biológico benéfico para o organismo lidar com as adversidades. Não há nenhuma evidência científica que prove que este mecanismo seja causador de doença renal crônica em indivíduos saudáveis. (39)

No que toca à predisposição para a formação de cálculos renais, outra condição classicamente associada às dietas hiperproteicas, revelou-se que consumos elevados de proteína afetam minimamente os níveis de hidratação, admitindo-se a hipótese de requerer uma quantidade ligeiramente superior de ingestão hídrica a fim de manter os níveis de hidratação. (39) Investigadores descobriram uma relação linear entre ingestão de proteína animal e risco de formação de cálculos renais, no entanto, não é seguro afirmar que este tipo de dieta seja um fator de risco por si só. O seu efeito só deverá fazer-se sentir na presença de desordem metabólica que predisponha à formação de cálculos. (39)

Na maioria dos estudos realizados nesta área efetuou-se um follow-up de curta duração (semanas a meses). Espera-se que no futuro se realizem mais testes, se possível com follow-

up a longo-prazo (meses a anos) para poder definir, com mais segurança, as consequências de uma hiperfiltração glomerular crônica em rins tanto saudáveis como com patologia prévia.

Concluindo, parece sensato aconselhar uma restrição proteica em indivíduos com doença renal crônica de forma a evitar a deterioração da função renal, no entanto, recomendar essa prática à população geral significa ser excessivamente cauteloso visto que não existe nenhum estudo científico que comprove que uma dieta hiperproteica seja causadora de lesão renal num sistema renal previamente saudável. (6,39,40)

4.2. Sistema locomotor

O metabolismo de dietas ricas em proteínas e pobres em frutas e vegetais gera ácidos na corrente sanguínea, sobretudo fosfatos e sulfatos, que posteriormente são excretados na urina. Em resposta a estes ácidos, ocorre reabsorção óssea e perda de cálcio na urina para neutralizar o pH sanguíneo. Estes efeitos são mais significativos nos idosos devido à menor capacidade dos seus rins de excretar ácidos. Alimentos como o peixe e a carne têm uma elevada carga acídica ao passo que frutas e vegetais têm um potencial de carga alcalino. Sendo assim, uma alimentação com suficientes doses de alimentos alcalinizantes e ricos em potássio (frutas, vegetais, bicarbonato em suplemento) consegue neutralizar os efeitos nefastos de uma alimentação hiperproteica e até obter um saldo positivo de formação óssea. (1,5,43)

Existe alguma evidência científica de que a elevada ingestão de suplementos de proteína purificada conduz a perda urinária de cálcio, podendo resultar em fraturas de *stress* ou outras, sobretudo em mulheres mais velhas. No entanto, este problema não se observa com as fontes naturais de proteína devido ao seu alto conteúdo em fosfato, que contrabalança este efeito. (5,9,10) Com o objetivo de descobrir a origem do cálcio urinário, realizaram-se experiências com isótopos de cálcio estável, sugerindo-se que a principal fonte do cálcio urinário, resultante de uma dieta hiperproteica, provém do aumento da absorção intestinal e não da reabsorção óssea, o que desresponsabiliza este tipo de dietas como agentes destruidores de massa óssea. (5)

Estudos mais recentes parecem desvalorizar os efeitos da proteína na excreção de cálcio e afirmam até que dietas hiperproteicas potenciam a densidade mineral óssea nos idosos. Corroborando esta ideia, estudos epidemiológicos encontraram uma relação positiva entre ingestão proteica e densidade mineral óssea. (40) Alguns investigadores asseguram que os idosos devem consumir proteína acima das recomendações da IDR para otimizar a formação de massa óssea e prevenir a osteoporose e, para além disso, garantem que dietas hiperproteicas têm um efeito negativo no osso. (5,6)

4.3. Função Hepática

Tendo o fígado um papel fulcral no metabolismo dos aminoácidos, anteriormente acreditava-se que uma dieta hiperproteica seria prejudicial ao funcionamento do mesmo. No entanto, não existe qualquer evidência científica que prove esta associação. (6,40) De facto, as proteínas são necessárias para a reparação do tecido hepático e conversão de gorduras em lipoproteínas, que posteriormente são removidas do fígado. Os aminoácidos são a principal fonte de combustível hepático. Como tal, já se demonstrou que uma dieta hiperproteica é benéfica para o funcionamento hepático e os BCAA estão a ser investigados como tratamento de diversas doenças relativas a este órgão. (6)

4.4. Sistema Cardiovascular

No passado, o exagerado consumo de carnes vermelhas concedeu às proteínas uma má reputação ao nível da saúde cardiovascular. Não obstante, importa salientar que existem outros fatores associados: o elevado conteúdo de gordura saturada inerente à carne vermelha; o escasso consumo de frutas e vegetais; e o sedentarismo habitualmente associados a esse tipo de dieta. De facto, a literatura científica defende as dietas hiperproteicas como preventivas de doenças cardiovasculares. (1,6) Prova disso é que vários estudos epidemiológicos denotaram uma correlação inversa entre ingestão proteica e pressões arteriais sistólica e diastólica. (1,39,40)

4.5. Diabetes mellitus 2

A proteína tem um poder insulinogénico muito inferior ao dos hidratos de carbono. Como tal, optar por consumir alimentos ricos em proteínas, ao invés de produtos maioritariamente constituídos por hidratos de carbono, constitui uma ótima forma de promover o metabolismo da gordura, manutenção ou formação de massa muscular e supressão do apetite. Esta substituição favorece a perda de peso, melhora a homeostase da glicémia e aumenta a sensibilidade à insulina tanto em indivíduos saudáveis como em diabéticos tipo II. (6,13)

Ensaio clínico demonstraram que a substituição de uma percentagem das calorias diárias provenientes de hidratos de carbono por proteínas (carne e laticínios) numa dieta com restrição calórica garantiu uma melhor resposta glicémica, sensibilidade à insulina e redução dos triglicéridos séricos, sem efeitos negativos na reabsorção óssea ou excreção de cálcio. (6,13,18) Porém, estes efeitos estão mais associados à restrição calórica com consequente perda de peso e preservação de massa magra do que diretamente ao aumento das proteínas ingeridas. (15,16)

5. Suplementação Proteica

O consumo de suplementos nutricionais é uma prática crescente na sociedade atual, sobretudo em atletas profissionais e recreativos. Em 2013, Sousa et al.(42) constataram que dois terços dos atletas portugueses de elite consomem diversos tipos de suplementos nutricionais, sendo que a grande maioria deles revelaram-se desnecessários. (41) O principal motivo da toma de suplementos nutricionais pelos atletas é a crença de que estes fornecerão benefícios que não poderão ser providos pela dieta, apontando a conveniência do seu uso e a possibilidade de medição das doses como outras das suas vantagens. (7,46) Para outros, a suplementação é vista como um método de recurso para garantir a ingestão de proteínas em quantidade e qualidade elevadas, restringindo a ingestão calórica.

A *International Society of Sports Nutrition* (ISSN) recomenda que os indivíduos fisicamente ativos tentem cumprir os seus requerimentos nutricionais diários através de alimentos. (5) A alimentação consegue, de forma fácil e económica, fornecer todos os aminoácidos essenciais necessários à síntese proteica muscular.

O uso de suplementos proteicos constitui um possível risco para a saúde, devido à deficiente regulamentação e controlo de qualidade a que são submetidos previamente à sua comercialização. Este risco é considerado baixo se forem consumidos apenas os suplementos de companhias reconhecidas, cujos produtos são devidamente testados e certificados no que toca à segurança e eficiência alimentar. (7) Ainda assim, grande parte dos utilizadores consome doses excessivas, o que, para além de desnecessário, pode revelar-se perigoso para a saúde devido ao risco de ingestão de substâncias dopantes, entre outras. (46)

5.1. Proteína de Soro de Leite (*Whey*)

O leite de vaca contém duas fontes primárias de proteínas: caseína e *whey*. A *whey* representa cerca de 20% das proteínas do leite e a caseína os restantes 80%. (47-49) *Whey* é um complexo proteico obtido a partir do soro de leite, um resíduo resultante da coagulação do leite para produção industrial de queijo. O soro de leite foi considerado, durante muitos anos, um produto de desperdício na indústria dos laticínios. (47)

O complexo proteico *whey* contém uma elevada concentração de aminoácidos essenciais e de cadeia ramificada comparativamente a outras fontes proteicas, estimando-se em aproximadamente 26% de BCAA (leucina, isoleucina e valina). (47,49) Estes aminoácidos são eficientemente absorvidos e utilizados pelo organismo sendo, por isso, a *whey* considerada uma proteína de rápida absorção (8-10g/h) (48,50) ao contrário da caseína, que é considerada uma proteína de absorção lenta (6g/h) (1,22). Os BCAA, em particular a leucina, são fatores importantes no crescimento, construção e reparação dos tecidos. (47,49)

A evidência recente sugere que o consumo de *whey* garante maior disponibilidade de aminoácidos essenciais e insulina sendo, portanto, a mais influente fonte de proteína

conhecida capaz de aumentar o anabolismo muscular. (51) O seu conteúdo em aminoácidos ricos em enxofre, como a cisteína e metionina, potencia a função imunitária e antioxidante pela conversão intracelular de glutatona, um potente antioxidante intracelular. (47)

5.1.1. Componentes

β-lactoglobulina
α-lactalbumina
Albumina de soro bovino
Lactoferrina
Imunoglobulinas
Lactoperoxidase
Glicomacropéptidos
Lactose
Minerais

5.1.2. Tipos de Suplementos

Tabela 2 - Percentagem de *whey* nas diferentes fórmulas comerciais.

Isolada	90-95%
Hidrolisada	variável
Concentrada	25-89%

5.1.3. Funções

O principal mecanismo através do qual a *whey* exerce os seus efeitos é a conversão intracelular da cisteína em glutatona, um potente antioxidante. (47) Devido ao seu vasto leque de constituintes, a *whey* exerce as mais variadas funções no organismo humano:

- Atividade antimicrobiana e antiviral; (5,47,52)
- Modulação imune; (47,52)
- Emagrecimento, com perda de massa gorda e preservação da massa magra; (48,49,52,53)
- Síntese proteica e recuperação muscular; (47,49,53)
- Anti-hipertensor, antioxidante (47,49) e anti-inflamatório; (49,52)

- Diminuição dos triglicerídeos, colesterol LDL e total, e da resistência à insulina em doentes obesos; (48,49)
- Antiatero e antiarterioesclerosante; (48)
- Saciedade (48,49,51,53) através do aumento dos níveis de leptina, CCK, GLP-1 e supressão prolongada da grelina; (49-51)
- Diminuição dos níveis de glicose sanguínea. (49)

5.1.4. Indicações Clínicas

Devido à sua diversidade de componentes biologicamente ativos, a suplementação com *whey* tem vindo a ser investigada para a prevenção e tratamento de diversas situações clínicas, sendo indicada nos seguintes casos:

- Ganho de massa muscular;
- Cancro (47);
- Hepatite B (47);
- DCV (48,49,53);
- Osteoporose (47);
- Agente Antimicrobiano;
- Cicatrização de feridas (47);
- Síndrome metabólico, Obesidade e Diabetes mellitus 2 (48,49,52,53).

5.1.5. Efeitos Adversos

Não se conhecem efeitos secundários da suplementação com *whey* (47,49,51) para além de alguns utilizadores que relataram sintomas gastrintestinais mínimos. (47)

Até à data, apenas um caso foi reportado que relacione a toma concomitante de *whey* e creatina com o surgimento de doença hepática colestática. No entanto, não existem casos prévios documentados e estudos nesse campo revelaram resultados hepatoprotetores associados ao consumo de *whey*. A toma crónica de creatina, associada à implementação de suplementação contínua de *whey* 4 semanas antes de aparecimento dos sintomas, em conjunto com a melhoria clínica após abstinência destes suplementos foram os principais motivos para nomear esta associação como o mais provável fator causador deste quadro. (54)

5.2. Caseína

A caseína é o componente maioritário das proteínas do leite, correspondendo a cerca de 80% da sua composição proteica. Tal como a *whey*, a caseína é uma proteína com alto valor biológico e rica em minerais como cálcio e fósforo. A caseína existe no leite no formato de micela, propriedade que lhe permite formar uma espécie de gel ou coágulo no estômago. Esta característica garante a sua eficiência no suprimento de nutrientes, visto que o coágulo

permite uma sustentada e gradual libertação dos aminoácidos na circulação sistémica durante várias horas, o que garante uma melhor utilização pelo organismo e maior retenção azotada. (24,55)

5.2.1. Componentes

α_{s1} -caseína

α_{s2} .caseína

β -caseína

κ -caseína

5.2.2. Tipos de Suplementos

Caseína micelar

Caseinato de Cálcio

Isolada

Concentrada

Hidrolisada

5.2.3. Funções

Os estudos científicos demonstram que a suplementação com caseína potencia a manutenção e formação de massa muscular. (56,57) Em 2011, um ensaio clínico sobre a suplementação com *whey* contra caseína, numa equipa de futebol da 1ª divisão brasileira, demonstrou um aumento da massa muscular no grupo da caseína, sem alterações no grupo que ingeriu *whey*. (56) Devido ao seu elevado conteúdo em aminoácidos de cadeia ramificada, a caseína é uma forte aliada na reparação e recuperação das lesões miofibrilares resultantes do exercício físico. (1) Sendo uma proteína de absorção lenta, a caseína é detentora de um forte poder saciante, com considerável efeito termogénico e de oxidação lipídica, características que justificam a sua inclusão em dietas hipocalóricas para perda de peso. (57)

O principal benefício da ingestão de caseína é a sua capacidade de inibir o catabolismo muscular, calculando-se em cerca de 34%. (36) Apesar de contribuir apenas moderadamente para a síntese proteica muscular, devido ao seu forte poder inibitório do catabolismo, a caseína consegue obter, ao fim de 7 horas, maior retenção de massa muscular do que a *whey*. (1,35,36) Assim sendo, a alimentação ou suplementação com caseína antes de dormir revela-

se uma excelente forma de evitar a degradação proteica e oxidação de aminoácidos que ocorrem durante o jejum noturno. (1,2) Segundo um estudo com 16 jovens, publicado em 2012 na *Medicine & Science in Sports & Exercise*, a suplementação com 40g de caseína, 30 minutos antes de dormir, revelou-se eficaz na estimulação da síntese proteica muscular e melhoria do balanço muscular total durante a recuperação noturna do exercício físico. (58,59)

5.2.4. Indicações Clínicas

Ensaio clínico com os diferentes componentes da caseína têm vindo a ser realizados, revelando resultados favoráveis nas seguintes aplicações clínicas:

- Incremento ou manutenção da massa muscular (56);
- Prevenção da sarcopenia;
- Redução da pressão arterial sistólica e diastólica em doentes com HTA (60,61);
- Prevenção e tratamento do declínio cognitivo (61);
- Prevenção da desmineralização e incidência de cáries dentárias. (62)

5.2.5. Efeitos adversos

Não são conhecidos efeitos secundários da suplementação com caseína, no entanto, devido ao seu elevado conteúdo em β -caseína, o seu consumo não é aconselhado a indivíduos que padeçam de síndrome de intolerância ao leite. (63)

5.3. BCAA

Os BCAA (sigla inglesa que se traduz como aminoácidos de cadeia ramificada) são constituídos por três aminoácidos essenciais: leucina, valina e isoleucina. A leucina, para além de providenciar substrato, é um elemento chave na iniciação da síntese proteica. (2,47,51,53) Os BCAA, em oposição aos restantes aminoácidos, sofrem o seu metabolismo nos tecidos extra hepáticos (músculos, cérebro, rim, tecido adiposo). São elementos indispensáveis na síntese ou degradação proteica, dependendo do contexto, representam substrato para a neoglicogénese e garantem a manutenção dos níveis corporais de glutamato-glutamina. A Glutamina exerce inúmeras funções no organismo, nomeadamente síntese proteica, manutenção do equilíbrio ácido-base renal, produção de glutatona, remoção da amónia dos tecidos, etc. (64)

As principais funções dos BCAA são a recuperação das micro lesões musculares induzidas pelo exercício físico e a prevenção do catabolismo muscular, razões pelas quais se aconselha o seu consumo nos períodos pré e pós-treino. (65) Além destas, existem inúmeras vantagens da suplementação com BCAA, como por exemplo, ao nível da fadiga central. A diminuição dos níveis de triptofano transportados para o cérebro após suplementação com BCAA, retarda a

sensação de fadiga durante o treino, permitindo aumentar o rendimento e intensidade do mesmo. (66,67)

Os BCAA em suplemento são rapidamente absorvidos pelo organismo. Como não sofrem um moroso processo de digestão, são imediatamente absorvidos pelo intestino, provocando uma rápida elevação da insulina circulante, o que lhes garante um efeito anabolizante na síntese proteica muscular. (68)

5.3.1. Componentes

L-leucina

L- valina

L- isoleucina

5.3.2. Tipos de Suplementos

Cápsulas

Líquido

Pó

5.3.3. Funções

Os BCAA exercem uma panóplia de ações no organismo, destacando-se as seguintes:

- Incremento e manutenção da massa muscular corporal (68);
- Anabolismo e anti catabolismo muscular (68);
- Diminuição dos indicadores de dano muscular (CK e LDH) (65,66);
- Redução da percepção de dor e fadiga muscular, através da diminuição dos níveis de serotonina, amónia e lactato (66,67);
- Melhoria da recuperação muscular (65);
- Melhoria da performance desportiva, garantindo maior intensidade e resistência nos treinos (65,66);
- Elevação dos níveis plasmáticos de glutamina (69);
- Melhoria da resposta imune (68,70);
- Anti envelhecimento (71).

5.3.4. Indicações Clínicas

Em situações de *stress* orgânico ou traumático, ocorre oxidação dos BCAA, reduzindo a sua disponibilidade para os tecidos. Sendo assim, a suplementação com BCAA tem sido apontada como uma estratégia nutricional com diversas aplicações clínicas: (64)

- Envelhecimento, através do suporte da biogênese de mitocôndrias no músculo cardíaco e esquelético e prevenção do dano oxidativo (71);
- Malnutrição e sarcopenia (72);
- Patologia hepática, como cirrose, encefalopatia hepática, entre outras (70,72);
- Trauma, sépsis e *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (73);
- Obesidade e resistência à insulina (71);
- Insuficiência renal e cardíaca (71);
- Regeneração de feridas (71);
- Infecções pulmonares e DPOC (71).

5.3.5. Efeitos adversos

A suplementação com BCAA revelou-se segura e sem associação a efeitos adversos relevantes, ainda que esta temática não tenha sido extensivamente estudada pela comunidade científica. (71,72)

6. Conclusão

As recomendações de ingestão proteica com a finalidade de manutenção ou incremento da massa muscular corporal são mais complexas do que, simplesmente, aconselhar a quantidade diária ideal. Fatores como a fonte proteica, a dose por refeição, o *timing* e padrão de ingestão, a coingestão com outros macronutrientes, etc., são também determinantes na síntese proteica muscular. Estas recomendações devem ser específicas para a faixa etária e índice de atividade física de cada indivíduo. (2)

Aconselha-se ingestão proteica após o exercício físico, visto que neste período os músculos estão mais recetivos aos aminoácidos sanguíneos circulantes, apesar deste fator não ser crítico na síntese proteica muscular. A coingestão de hidratos de carbono com proteína é uma medida eficaz no favorecimento da síntese proteica muscular apenas quando a dose proteica é subótima, caso contrário, não apresenta benefícios adicionais. (2)

A IDR de proteína é de 0,8g/kg de peso corporal para adultos sedentários. A evidência científica é unânime ao considerar que os atletas, quer profissionais quer recreativos, necessitam de doses proteicas superiores de forma a compensar o catabolismo proteico provocado pelo treino e servir como substrato para a hipertrofia muscular. Como tal, os estudos indicam que a dose recomendada para atletas de velocidade e força é de 1,4-2g/kg/dia (1,19,21) e para atletas de resistência 1,2-1,4 g/kg/dia. (1,4,10,22,23)

A evidência científica suporta a existência de uma dose saturável de proteína a partir da qual se atinge um *plateau* em termos de síntese proteica muscular e um aumento da oxidação irreversível dos aminoácidos e produção de ureia, ou seja, desperdício proteico. (20) Na população jovem, em repouso, a dose ideal de ingestão proteica por refeição é cerca de 20g. (25) Em estado pós-treino, este limite poderá estender-se para cerca de 40g, caso se tenha exercitado o corpo inteiro. (25) Nos idosos, devido à resistência anabólica relacionada com a idade, um valor de 35-40g é definido como a dose ótima para a máxima estimulação da síntese proteica muscular. (2,28) Como tal, a ISSN concluiu que o padrão ideal de distribuição proteica diária consiste no consumo de 20-30g de proteína de alto valor biológico por várias refeições ao longo do dia. (32)

Desde 2001, ano em que a AHA classificou as dietas hiperproteicas como um fator de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca, renal, hepática e óssea, foram realizados diversos estudos científicos sobre os benefícios e os potenciais riscos deste tipo de abordagem alimentar. Os ensaios clínicos comprovam os múltiplos benefícios de uma dieta hiperproteica, nomeadamente ao nível do aumento da massa muscular, redução da gordura corporal, melhoria do perfil lipídico, aumento da sensibilidade à insulina, diminuição da pressão arterial, etc. (1) Todos estes benefícios justificam a popularidade mundial deste tipo de dieta e a razão pela qual este padrão alimentar é aconselhado tanto em dietas para perda de peso como para hipertrofia muscular. (13,14) No que respeita à segurança desta prática alimentar,

a vasta maioria dos estudos científicos não corroboram as afirmações da AHA. Em relação à lesão renal, apesar de se aconselhar uma restrição proteica em indivíduos com patologia renal prévia, não existe nenhum estudo científico que comprove que uma dieta hiperproteica seja causadora de lesão num sistema renal previamente saudável. (6,39,40) As dietas hiperproteicas são aconselhadas para prevenção da osteoporose. A potencial reabsorção óssea, resultante do metabolismo proteico, pode ser facilmente neutralizada pela ingestão de alimentos com pH alcalino e ricos em potássio, como frutas e vegetais. (1,5,43) Relativamente à função hepática, simplesmente não existe qualquer estudo científico que comprove a sua deterioração em consequência de uma dieta rica em proteínas. (6,40) Por último, as dietas hiperproteicas revelaram-se um aliado na redução da pressão arterial e prevenção de doenças cardiovasculares. (1,6,40) Sendo assim, é legítimo afirmar que a crença das dietas hiperproteicas serem lesivas para o organismo carece de evidência científica e, como tal, não passa de um mito. (40)

O uso de suplementação proteica é uma prática disseminada na população geral, sobretudo em atletas que visam a hipertrofia muscular. O risco da sua utilização para a saúde é baixo, sobretudo se forem consumidos produtos comercializados por marcas reconhecidas com certificação de garantia de qualidade dos seus produtos. (7) Relativamente aos requerimentos proteicos, a alimentação consegue, de forma fácil e económica, fornecer todos os aminoácidos essenciais necessários à síntese proteica muscular. Por isso, a ISSN recomenda que os indivíduos fisicamente ativos tentem cumprir os seus requerimentos nutricionais diários através de alimentos.(5) Contudo, a suplementação proteica, através de *whey*, caseína e BCAA, demonstrou ser uma excelente opção para complementar a alimentação com vista a obter o máximo rendimento do exercício físico, providenciando inúmeros benefícios para a saúde sem associação a efeitos adversos relevantes.

6.1. Perspetivas Futuras

As dietas hiperproteicas, muito em voga atualmente, já foram descobertas e estudadas pela comunidade científica desde longa data. Ainda assim, existe um incontável número de aspetos relacionados com estas que merecem um estudo mais aprofundado a fim de se esclarecer a sua relevância. Com isto, propõe-se os seguintes desafios:

- Avaliar a importância de fatores como a fonte proteica, a dose por refeição, o *timing* e padrão de ingestão, a coingestão com outros macronutrientes, etc., na síntese proteica muscular;
- Realizar ensaios clínicos a fim de conseguir definir, com mais certeza, qual a dose proteica ideal a consumir por refeição;
- Avaliar o impacto socioeconómico e ambiental, à escala mundial, de um melhor aproveitamento da proteína na dieta da população geral, evitando as habituais doses exageradas e mal distribuídas ao longo do dia;

- Atualizar o valor da IDR de proteína;
- Efetuar ensaios clínicos com follow-up a longo-prazo (meses a anos) a fim de esclarecer as consequências de uma hiperfiltração glomerular crónica em humanos resultante de dietas hiperproteicas;
- Averiguar o impacto da proteína da dieta na excreção urinária de cálcio e reabsorção óssea;
- Submeter a um rigoroso controlo de qualidade todos os suplementos nutricionais do mercado e testar, com especial atenção, os possíveis efeitos adversos da suplementação com *whey*, caseína e BCAA.

7. Referências Bibliográficas

1. Bilborough S, Mann N. A review of issues of dietary protein intake in humans. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* [Internet]. 2006;16(2):129-52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16779921
2. Witard OC, Wardle SL, Macnaughton LS, Hodgson AB, Tipton KD. Protein considerations for optimising skeletal muscle mass in healthy young and older adults. *Nutrients*. 2016;8(4):1-25.
3. Maughan R. The athlete's diet: nutritional goals and dietary strategies. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2002;61(1):87-96. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0029665102000149
4. Fielding RA, Parkington J. What are the dietary protein requirements of physically active individuals? New evidence on the effects of exercise on protein utilization during post-exercise recovery. *Nutr Clin Care An Off Publ Tufts Univ* [Internet]. 2002;5(4):191-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12380246>
5. Campbell B, Kreider R, Ziegenfuss T, La Bounty P, Roberts M, Burke D, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2007
6. Norton BL. Myths Surrounding High Protein Diet Safety Myths Surrounding High Protein Diet Safety By Dr . Layne Norton.
7. Maughan RJ. Quality Assurance Issues in the Use of Dietary Supplements , with Special Reference to. *Journal Nutr*. 2013;143:1843S-1847S.
8. Harvey R, Champe P. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th Edition. Vol. 41, *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2008. p. 560.
9. Lemon, Peter W.R, Ronald J. Maughan. Effects of Exercise on Protein Metabolism. *Nutrition in Sport Chapter 10 Blackwell Science*, pp 133-152, 2000.
10. Lemon PWR. Is Increased Dietary Protein Necessary or Beneficial for. 1996;54(4).
11. Bender DA. The metabolism of "surplus" amino acids. *Br J Nutr* [Internet]. 2012;108(S2):S113-21. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114512002292

12. Martínez AC, Alvarez-Mon M. O sistema imunológico (II): importância dos imunomoduladores na recuperação do desportista. *Rev Bras Med do Esporte*. 1999;5(4):159-66.
13. Smith TJ, Schwarz J-M, Montain SJ, Rood J, Pikosky M a, Castaneda-Sceppa C, et al. High protein diet maintains glucose production during exercise-induced energy deficit: a controlled trial. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2011;8(1):26. Available from: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/26>
14. Hernández-Alonso P, Salas-Salvadó J, Ruiz-Canela M, Corella D, Estruch R, Fitó M, et al. High dietary protein intake is associated with an increased body weight and total death risk. *Clin Nutr*. 2016;35(2):496-506.
15. Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):31-9.
16. Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. Long-term effects of a high-protein weight-loss diet. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008;87(1):23-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175733>
17. Barata JLT, Vilaça C, Aleixo R, Oiveira H, Proença M, Monteiro A, et al. Dietas hipoglicídicas hiperproteicas na obesidade grave e suas comorbilidades Estudo CERCO: Cetogênese e redução de comorbilidades na obesidade. *ENDO* 2009;3.
18. Lacroix M. A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *AJP Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2004;287(4):R934-42. Available from: <http://ajpregu.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpregu.00100.2004>
19. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Peacock C. The effects of a high protein diet on indices of health and body composition - a crossover trial in resistance-trained men. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2016;13(1):3. Available from: <http://www.jissn.com/content/13/1/3>
20. Campbell W, Crim M, Young V, Joseph L, Evans W. Effects of resistance training and dietary protein intake on protein metabolism in older adults. *Am J Physiol*. 1995;268(July 1995):E1143-53.

21. Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, Fromhoff B, Silver T. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2014;11(1):19. Available from: <http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-11-19>
22. Tipton KD, Wolfe RR. Protein and amino acids for athletes. *J Sports Sci* [Internet]. 2004;22(1):65-79. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0264041031000140554>
23. Meredith CN, Zackin MJ, Frontera WR, Evans WJ. Dietary protein requirements and body protein metabolism in endurance-trained men. *JApplPhysiol*. 1989;66(6):2850-6.
24. Hoffman JR, Falvo MJ. Review article Performance And Supplementation PROTEIN - WHICH IS BEST? *J Sport Sci Med*. 2005;3(2004):118-30.
25. Macnaughton LS, Wardle SL, Witard OC, McGlory C, Hamilton DL, Jeromson S, et al. The response of muscle protein synthesis following whole-body resistance exercise is greater following 40 g than 20 g of ingested whey protein. *Physiol Rep* [Internet]. 2016;4(15):e12893. Available from: <http://physreports.physiology.org/lookup/doi/10.14814/phy2.12893>
26. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Houlier ML, Morin L, Verdier E, et al. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1202-8.
27. Arnal M, Mosoni L, Boirie Y, Houlier M, Morin L, Verdier E, et al. Human Nutrition and Metabolism Protein Feeding Pattern Does Not Affect Protein Retention in Young Women 1. *J Nutr*. 2000;130(March):17001704.
28. Witard OC, Jackman SR, Breen L, Smith K, Selby A, Tipton KD. Myofibrillar muscle protein synthesis rats subsequent to a meal in response to increasing doses of whey protein at rest and after resistance exercise. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:86-95.
29. Moore DRD, Robinson MJM, Fry JLJ, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009;89(1):161-8. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/89/1/161.short>
30. Symons TB, Sheffield-Moore M, R. Wolfe R, Paddon-Jones D. Moderating the portion size of a protein-rich meal improves anabolic efficiency in young and elderly. NIH Public Access 2009

31. Areta JL, Burke LM, Ross ML, Camera DM, West DWD, Broad EM, et al. Timing and distribution of protein ingestion during prolonged recovery from resistance exercise alters myofibrillar protein synthesis. *J Physiol* [Internet]. 2013;591(9):2319-31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2012.244897>
32. La Bounty PM, Campbell BI, Wilson J, Galvan E, Berardi J, Kleiner SM, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: meal frequency. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2011;8(1):4. Available from: <http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-8-4>
33. Churchward-Venne TA, Holwerda AM, Phillips SM, van Loon LJC. What is the Optimal Amount of Protein to Support Post-Exercise Skeletal Muscle Reconditioning in the Older Adult? Vol. 46, *Sports Medicine*. 2016. p. 1205-12.
34. Paddon-jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia: Protein, amino acid metabolism and therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):86-90.
35. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(2):E340-8.
36. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson M-P, Maubois J-L, Beaufrere B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1997;94(26):14930-5. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.94.26.14930>
37. Amanzadeh J, Gitomer WL, Zerwekh JE, Preisig PA, Moe OW, Pak CYC, et al. Effect of high protein diet on stone-forming propensity and bone loss in rats. *Kidney Int*. 2003;64(6):2142-9.
38. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM, Noddin JA, Sandstrom DJ. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass with the technical assistance of. *Kidney Int* [Internet]. 1986;30(4):509-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1986.215>
39. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2005;2(1):25. Available from: <http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-2-25>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174292>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1262767>

40. Manninen AH. High-Protein Weight Loss Diets and Purported Adverse Effects: Where is the Evidence? *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2004;1(1):45. Available from: <http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-1-1-45>
41. Skov a R, Toubro S, Bülow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup a. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(October 2015):1170-7.
42. Kim H, Lee S, Choue R. Metabolic responses to high protein diet in Korean elite bodybuilders with high-intensity resistance exercise. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2011;8(1):10. Available from: <http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-8-10>
43. Massey LK. Issues and Opinions in Nutrition Does Excess Dietary Protein Adversely Affect Bone? *Management*. 1998;(January):1048-50.
44. Sousa M, Fernandes MJ, Moreira P, Teixeira VH. Use of nutritional supplements by elite adult Portuguese athletes is not associated with nutritional intake. *Br J Sports Med* [Internet]. 2010;44(14):i23-i23. Available from: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjism.2010.078972.70>
45. Sousa M, Fernandes MJ, Moreira P, Teixeira VH. Nutritional supplements usage by portuguese athletes. *Int J Vitam Nutr Res*. 2013;83(1):48-58.
46. Maughan RONJ, King DS, Lea T. Dietary supplements. 2004;95-113.
47. Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev*. 2004;9(2):136-56.
48. Pal S, Ellis V, Dhaliwal S. Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. *Br J Nutr* [Internet]. 2010;104(5):716-23. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114510000991
49. Sousa GT, Lira FS, Rosa JC, de Oliveira EP, Oyama LM, Santos R V, et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2012;11(1):67. Available from: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-11-67>
50. Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Appetite hormones and energy intake in obese men after consumption of fructose, glucose and whey protein beverages. *Int J Obes* [Internet]. 2007;31(11):1696-703. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.ijo.0803665>

51. Toedebusch RG, Childs TE, Hamilton SR, Crowley JR, Booth FW, Roberts MD. Postprandial leucine and insulin responses and toxicological effects of a novel whey protein hydrolysate-based supplement in rats. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2012;9(Suppl 1):P30. Available from: <http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-9-S1-P30>
52. Moreno M, de Souza GI, Hachul AC, dos Santos B, Okuda M, Neto NI, et al. Coacervate whey protein improves inflammatory milieu in mice fed with high-fat diet. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2014;11(1):15. Available from: <http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-11-15>
53. Frestedt JL, Zenk JL, Kuskowski MA, Ward LS, Bastian ED. A whey-protein supplement increases fat loss and spares lean muscle in obese subjects: a randomized human clinical study. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2008;5(1):8. Available from: <http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-5-8>
54. Whitt KN, Ward SC, Deniz K, Liu L, Odin JA, Qin L. Cholestatic liver injury associated with whey protein and creatine supplements. *Semin Liver Dis*. 2008;28(2):226-31.
55. Phillips SM. A comparison of whey to caseinate. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300:E610; author reply E611-E612.
56. Lollo PCB, Amaya-Farfan J, de Carvalho-Silva LB. Physiological and physical effects of different milk protein supplements in elite soccer players. *J Hum Kinet* [Internet]. 2011;30(December):49-57. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3588636&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Bendtsen NT, Rasmussen C, Astrup A. Effect of Dairy Proteins on Appetite, Energy Expenditure, Body Weight, and Composition: a Review of the Evidence from Controlled Clinical Trials. *Adv Nutr An Int Rev J* [Internet]. 2013;4(4):418-38. Available from: <http://advances.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/an.113.003723>
58. Trommelen J, van Loon LJC. Pre-Sleep Protein Ingestion to Improve the Skeletal Muscle Adaptive Response to Exercise Training. *Nutrients*. 2016;8(12).
59. Res PT, Groen B, Pennings B, Beelen M, Wallis GA, Gijsen AP, et al. Protein ingestion before sleep improves postexercise overnight recovery. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(8):1560-9.
60. Fekete Ágnes A., Ian Givens D, Lovegrove JA. Casein-derived lactotripeptides reduce systolic and diastolic blood pressure in a meta-analysis of randomised clinical trials. *Nutrients*. 2015;7(1):659-81.

61. Hill DR, Newburg DS. Clinical applications of bioactive milk components. *Nutr Rev*. 2015;73(7):463-76.
62. Reema SD, Lahiri PK, Roy S Sen. Review of casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate. *Chin J Dent Res [Internet]*. 2014;17(1):7-14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028684>
63. Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*. 2015;7(9):7285-97.
64. Tamanna N, Mahmood N. Emerging Roles of Branched-Chain Amino Acid Supplementation in Human Diseases. *Int Sch Res Not [Internet]*. 2014;2014:1-8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/235619/>
65. Howatson G, Hoad M, Goodall S, Tallent J, Bell PG, French DN. Exercise-induced muscle damage is reduced in resistance-trained males by branched chain amino acids: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Int Soc Sports Nutr [Internet]*. 2012;9(1):20. Available from: <http://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-9-20>
66. Kim D-H, Kim S-H, Jeong W-S, Lee H-Y. Effect of BCAA intake during endurance exercises on fatigue substances, muscle damage substances, and energy metabolism substances. *J Exerc Nutr Biochem [Internet]*. 2013;1721(7):169-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.5717/jenb.2013.17.4.169>
67. Rossi L, Tirapegui J. Implicações do Sistema Serotoninérgico no Exercício Físico. 2004;48(1):227-33.
68. Salinas-García ME, Martínez-Sanz JM, Urdampilleta A, Mielgo-Ayuso J, Navarro AN, Ortiz-Moncada R. Efectos de los aminoácidos ramificados en deportes de larga duración: Revisión bibliográfica. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):577-89.
69. BLOMSTRAND E, NEWSHOLME EA. Effect of branched-chain amino acid supplementation on the exercise-induced change in aromatic amino acid concentration in human muscle. *Acta Physiol Scand*. 1992;146(3):293-8.
70. Nakamura I. Impairment of innate immune responses in cirrhotic patients and treatment by branched-chain amino acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7298-305.
71. Valerio A, Giuseppe D, Nisoli E. Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: an evolutionary perspective. 2011;3(5):464-78.

72. Chen L, Chen Y, Wang X, Li H, Zhang H, Gong J, et al. Efficacy and safety of oral branched-chain amino acid supplementation in patients undergoing interventions for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Nutr J* [Internet]. 2015;14:67. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4496824&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

73. Davis MA, Bynum JPW, Sirovich BE, Practice C, Science E, Medical A, et al. *HHS Public Access*. 2015;175(5):777-83.