

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO E DA SUPLEMENTAÇÃO DAS WHEY PROTEINS SOBRE A FUNÇÃO RENAL EM RATOS E CAMUNDONGOS**

Alanna Joselle Santiago Silva<sup>1,2\*</sup>, Antonio Coppi Navarro<sup>2,3</sup>  
 Raphael Furtado Marques<sup>2,3</sup>, Marcos Roberto Campos de Macêdo<sup>1,2</sup>  
 Francisco Navarro<sup>1,2,3</sup>

**RESUMO**

**Objetivo:** Foi de realizar uma revisão narrativa da literatura sobre efeitos na função renal da suplementação de whey proteins e do treinamento físico em ratos e camundongos. **Materiais e Métodos:** Revisão narrativa com fundamentação em artigos oriundos das bases de dados Scielo, Lilacs, Dialnet, Medline/Pubmed e Web of Science. **Resultados:** Quinze artigos foram selecionados a partir de combinações entre as palavras de busca whey proteins, resistance training, creatinine, ureia, proteinúria. **Discussão:** Dentre os estudos apresentados observou-se com base nos procedimentos de cada um que há necessidade de investigações que aliem dietas hiperproteicas em diversas doses, intensidade do treinamento, tipo do treinamento e avaliação completa da função renal, de modo que corrobore com as medidas clínicas comumente utilizadas para diagnóstico em nefrologia. Nesse sentido, os procedimentos de investigação da função renal a nível bioquímico e morfológico adotados para as futuras investigações pré-clínicas precisam corroborar com os fatores que influenciam nos marcadores renais como as dietas hiperproteicas e o treinamento, haja vista que a Doença Renal Crônica pode ser multifatorial. **Conclusão:** os procedimentos utilizados para a avaliação da função renal em estudos com tratamento de dietas hiperproteicas e treinamento em ratos e camundongos, podem ser no conjunto inadequados ou inconclusivos. Haja vista que se faz necessário a associação com mais de um marcador sérico e urinário para verificação da depuração do analito, bem como associação a estado de hidratação, conteúdo da dieta e composição corporal.

**Palavras-chave:** Whey proteins. Treinamento resistido. Proteinúria. Creatinina. Ureia.

1-Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil.

**ABSTRACT**

Effects on the renal function of physical training and the supplementation of whey proteins in mice and mortars

**Aim:** a narrative review of the literature on effects on renal function of whey protein supplementation and physical training in rats and mice was carried out. **Materials and Methods:** a narrative review based on an article from the databases, Scielo, Lilacs, Dialnet, Medline / Pubmed, Web of Science. **Results:** fifteen articles were selected. **Discussion:** Among the studies presented, it was observed based on the procedures of each one that there is a need for investigations that combine hyperproteic diets in different doses, intensity of training, type of training and complete evaluation of renal function, so as to corroborate with the clinical measures commonly used for diagnosis in nephrology. In this sense, procedures for the investigation of renal function at the biochemical and morphological levels adopted for future preclinical investigations need to corroborate with factors that influence renal markers such as hyperproteic diets and training, since Chronic Kidney Disease can be multifactorial. **Conclusion:** The procedures used to evaluate renal function in studies with treatment of hyperproteic diets and training in rats and mice may be either inadequate or inconclusive. It is seen that it is necessary to associate with more than one serum and urinary tracer to verify the clearance of the analyte, as well as association with the state of hydration, diet content and body composition.

**Key words:** Whey proteins. Strength Training. Proteinuria. Creatinine. Urea.

2-Laboratório de Fisiologia e Prescrição do Exercício da Maranhão da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil.

3-Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil.

**INTRODUÇÃO**

Nos últimos anos, o consumo de proteínas com objetivo de hipertrofia muscular, tem crescido amplamente. Na literatura já é consenso que praticantes de treinamento resistido com objetivos de remodelamento muscular, devem consumir proteína diariamente em padrões adequados (Haraguchi, Abreu, Paula, 2006).

Tais proteínas podem ter origens diversas (vegetal e animal) e velocidades de absorção variadas, no caso da proteína do soro do leite, comercialmente denominada de whey proteins, pode ser extraída da porção aquosa do leite durante o processo de fabricação de queijo e representa 20% do teor proteico do mesmo, possui aspectos nutricionais amplamente estudados ao longo das últimas décadas (Haraguchi, Abreu, Paula, 2006; Krissansen, 2007; Tang, Phillips, 2009).

Sabe-se atualmente que o whey proteins é tido como fonte rica em proteínas de rápida absorção e que estimula a síntese proteica dos tecidos, devido ao aumento da concentração de aminoácidos no plasma (Pacheco e colaboradores, 2006).

Em um estudo de Ha e Zemel (2003) também é destacado que o perfil de aminoácidos das proteínas do soro é muito similar ao das proteínas do músculo esquelético, fornecendo quase todos os aminoácidos em proporção semelhante às do músculo, classificando-as como um efetivo suplemento anabólico.

Além disso, existe ainda a ação das whey proteins sobre a liberação de hormônios anabólicos, como a insulina, o que favorece a captação de aminoácidos para o interior da célula muscular (Sgarbieri, 2004).

Também é sabido que as whey proteins podem possuir altos teores de Aminoácidos de Cadeia Ramificada (Branched-chain Amino Acids-BCAAs), que afetam os processos metabólicos da regulação energética, favorecendo o controle e a redução da gordura corporal. Estudos mostraram que dietas com maior relação proteína/carboidratos ( $1,5\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{dia}^{-1}$  e  $120$  a  $200\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}$ , respectivamente) são mais eficientes para o controle da glicemia e da insulina pós-prandial, favorecendo a redução da gordura corporal e a preservação da massa muscular durante a perda de peso (Layman, 2003a; Layman e colaboradores, 2003b; Layman, Baum, 2004; Santesso e colaboradores, 2012).

Diante dos benefícios indicados, o uso de whey proteins tem se tornado cada vez mais consumido (Cribb, 2005). Prova disso são os dados apontados pelo panorama financeiro do setor, indicando um aumento de 10% das vendas de suplementos em 2016 (R\$ 1,49 bilhão de faturamento), com crescimento total do faturamento de 119% para a Indústria de Esportes e Nutrição no período de 2010 a 2016 (Brasnutri, 2017).

Entretanto, estudos também têm mostrado que as dietas com teor aumentado de proteína podem diminuir a Taxa de Filtração Glomerular de forma aguda (Viberti e colaboradores, 1987; Chan e colaboradores, 1988; Simon e colaboradores, 1998; Frank e colaboradores, 2009) e de forma crônica em indivíduos saudáveis com função renal normal, em estudos de até 6 meses com dieta hiperproteica (Skov e colaboradores, 1999; Juraschek e colaboradores, 2013).

Embora não exista consenso na literatura científica para inferir que dietas hiperproteicas sejam responsáveis por causar prejuízo à função renal em indivíduos saudáveis, há indícios de aumento da Proteinúria e hipertrofia renal (Williams, 2005; Tipton, 2011).

A diminuição da Taxa de Filtração Glomerular ( $< 90\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) é indicativa de prejuízo da função renal que a longo prazo pode causar um quadro de Doença Renal Crônica (DRC), que consiste em lesão renal, lesão esta que leva à perda progressiva e irreversível da função renal com distúrbios glomerulares, tubulares e endócrinos (Morsch e Veronese, 2011).

Em sua fase mais avançada (estágio 5, Taxa de Filtração Glomerular  $< 15\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) é chamada de Insuficiência Renal Crônica (IRC) ou falência renal, onde o tratamento é feito por meio de terapias renais substitutivas, como: Diálises (hemodiálise ou diálise peritoneal) e Transplante Renal (Morsch e Veronese, 2011; Bareiss, Dickenmann e Burkhalter, 2014).

Atualmente, a Doença Renal Crônica tem níveis bastante elevados de incidência e prevalência, e constitui relevante problema de saúde pública não só no Brasil em virtude do seu exponencial aumento nas últimas décadas (Romão Junior, 2004; Sesso e colaboradores, 2017).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, no Censo de 2016 apenas 309 unidades especializadas (41%) responderam ao questionário. As estimativas nacionais de

incidência e prevalência de pacientes em tratamento de diálise giraram em torno de 596 e 193 por milhão da população (pmp), respectivamente. Dos pacientes prevalentes, 92% estavam em tratamento de hemodiálise e 8% em diálise peritoneal, e 29.268 (24%) aguardavam transplante em fila de espera. A taxa anual de mortalidade bruta foi de 18,2% (Sesso e colaboradores, 2017).

Dos 39.716 (193 pmp) pacientes incidentes que iniciaram tratamento em 2016, 41% do total foi devido à nefropatia diabética e 19% do total de incidentes correspondeu à região Nordeste.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia ainda afirma que a estimativa de novos casos foi maior que em 2015, tendo a mesma tendência ao aumento desde 2012 (Sesso e colaboradores, 2017).

Pode-se relacionar a Doença Renal Crônica com alterações em quase todos os sistemas: nervoso (encefalopatias, disfunção autonômica e alterações psíquicas), cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, miocardiopatia, insuficiência cardíaca e doença coronariana isquêmica), musculoesquelético (miopatias e hipotrofias musculares), endócrino/metabólico (hiperglicemia, dislipidemias e resistência à insulina) (Chesterton e Mcintyre, 2005; Baumgaertel, Kraemer e Berlitz, 2013; Wang e Mitch, 2014).

Em relação às alterações morfológicas renais causadas pela Doença Renal Crônica, no estágio avançado (estágio 5) é comum a fibrose progressiva dos glomérulos e/ou túbulo-intersticial, hipóxia nos capilares peritubulares e conseqüentemente perda do funcionamento dos néfrons e atrofia dos túbulos renais independentemente da origem da doença (Eddy, 2005; Ruiz-Ortega e colaboradores, 2001).

Quanto à ingestão aumentada de proteínas e eficiência do diagnóstico, deve-se levar em consideração na avaliação da função renal as influências da alta ingestão de proteínas, o volume muscular esquelético, contração muscular e estado de hidratação, diante dos marcadores comumente usados na prática clínica (Creatinina, Ureia e proteínas), haja vista que podem indicar resultados falso positivos de lesão renal, ou ainda serem marcadores tardios caso avaliados isoladamente (Gualano e colaboradores, 2008a; Gualano e colaboradores, 2008b).

Face ao exposto, e nesse sentido, o objetivo desse estudo foi de realizar uma

revisão narrativa da literatura sobre efeitos do treinamento físico e da suplementação de whey proteins na função renal em ratos e camundongos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Iniciamente realizou-se a busca em bases de dados especializadas: Scielo org, Lilacs, Dialnet, Medline/Pubmed e Web of Science, com as palavras de busca dos descritores em saúde (DECs) cadastrados na plataforma Bireme.

As palavras de busca definidas foram: whey proteins, strenght training, creatinine, urea, proteinuria.

Os termos de busca foram construídos com combinações de três e duas palavras-chave, tendo a seguinte estrutura de formação: whey proteins + strength training + 1 marcador (urea, creatinine ou proteinuria); whey proteins + 1 marcador (urea, creatinine ou proteinuria); strength training + 1 marcador (urea, creatinine ou proteinuria).

Deste modo ao total foram utilizados 9 termos de busca em cada base de dados, sendo ao total encontrados 1.118 documentos.

Dentre eles 46 foram artigos originais realizados in vivo com ratos ou camundongos.

E após critérios de exclusão, 15 artigos originais foram incluídos desde que apresentassem experimentos sobre whey proteins, treinamento e avaliação de marcadores de função renal.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

Iniciaremos esta revisão apresentando considerações relevantes a respeito das variáveis whey proteins, e os biomarcadores de função renal: Potencial Hidrogeniônico (pH), Gravidade Específica (Densidade), Glicosúria, Proteinúria, Creatinina, Ureia, Albumina e Proteína total.

Assim como em seguida teremos um conjunto de estudos nos sub-itens: Suplementação de Whey proteins, Treinamento Resisitido, Avaliação da Função Renal; Suplementação de Whey proteins associado a outros modelos de Treinamento e Avaliação da Função Renal; Suplementação de Whey proteins em Ratos e Camundongos Sendentários e Avaliação da Função Renal; e por fim a Avaliação da Função Renal em Ratos e Camundongos Treinados não Suplementados.

## Whey proteins

As whey proteins ou proteínas do soro do leite, são obtidas a partir do processo de fabricação de queijos. Nesse processo, extrai-se o soro do leite a partir da coalhada, sendo esta rica em caseínas, resultando da coagulação do leite (Krissansen, 2007; Poppi, Costa, Rensis, 2015).

Suas propriedades podem variar conforme o tipo de leite usado (caprino, bovino ou ovino), tratamento/nutrição dos animais produtores do leite, qualidade do processamento industrial na fabricação do queijo e obtenção do soro (Smithers, 2008).

De acordo com Krissansen (2007) o conteúdo total das proteínas do leite corresponde a 80% de caseína e 20% de whey proteins, sendo amplamente vendido como suplemento nutricional, tendo alta popularidade no fisiculturismo.

Dentre os 20% correspondentes às whey proteins, a composição tem cerca de seis proteínas bioativas presentes em maior proporção:  $\beta$ -lactoglobulina,  $\alpha$ -lactalbumina, glicomacropéptido, proteose-peptona-3, imunoglobulinas e Albumina Sérica Bovina. Além destas, em menor proporção, são encontradas a Lactoferrina e lactoperoxidase (Figura 1).



Figura 1 - Percentual das proteínas componentes do leite (Krissansen, 2007).

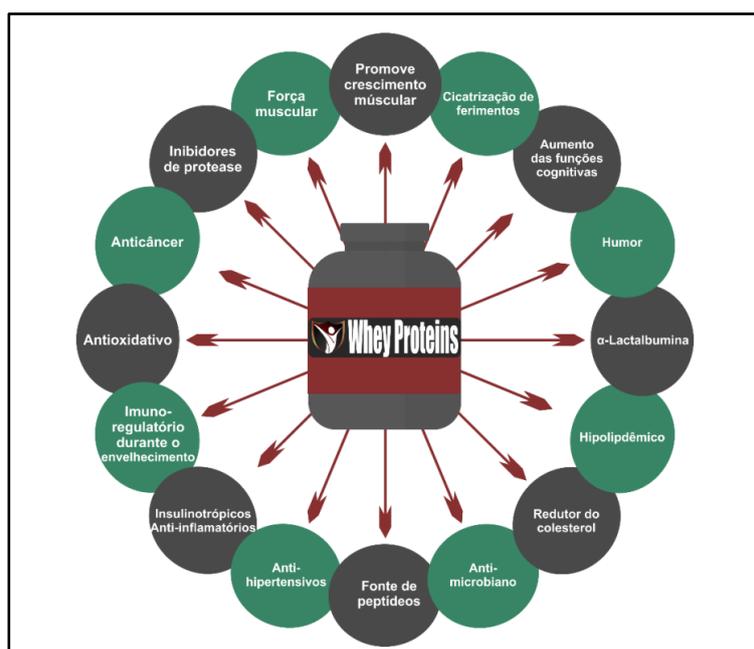


Figura 2 - Principais benefícios das whey proteins sobre processos biológicos (Krissansen, 2007).

Porém, é sabido que dentre os componentes das whey proteins, apenas as seis principais proteínas bioativas são mais facilmente isoladas a partir do leite em quantidades suficientes para atender as necessidades comerciais (Huth, Dirienzo e Miller, 2006; Haraguchi, Abreu, Paula, 2006).

As proteínas bioativas podem possuir atividade hormonal ou farmacológica, podendo modular determinada função fisiológica por meio de ligações a receptores específicos, induzindo assim uma resposta (Fitzgerald e Murray, 2006).

Assim, as proteínas bioativas presentes nas whey proteins variam quanto à função, podendo ter propriedades expressivas na redução dos riscos de doenças e/ou prevenção devido às aplicações funcionais em diferentes processos biológicos (Krissassen, 2007) como: efeitos sobre os ossos, músculos, sangue, cérebro, pâncreas, sistema imune, câncer, infecção, metabolismo, cicatrização, aprendizagem e envelhecimento (Figura 2).

Dentre os benefícios mencionados (Figura 2), em um estudo com humanos as whey proteins demonstraram efeitos benéficos na redução da glicemia pós-prandial tanto para indivíduos normais, quanto para indivíduos com diabetes tipo 2, indicando cerca 21% de redução da glicemia (Frid e colaboradores, 2005).

Em camundongos sedentários com diabetes induzida por estrepzotocina (60mg/kg), as whey proteins apresentaram efeitos de melhoria nos níveis de glicose e insulina, com dose de 100mg/kg administrada por 1 mês via gavagem. No mesmo estudo os camundongos diabéticos tratados com whey proteins tiveram reparo parcial das ilhotas de Langerhans (Sayed e colaboradores, 2017).

As whey proteins também demonstraram efeitos benéficos na inibição de desenvolvimento de tumor maligno em modelo de indução com dimetil-hidrazina em camundongos. Os camundongos tratados com whey proteins apresentaram incidência mais baixa de tumor após 21 dias do que os camundongos alimentados com caseína ou com ração padrão (Bounous e colaboradores, 1988).

Além disso, as proteínas bioativas do whey proteins também podem exercer função fisiológica na redução da pressão arterial. Em um estudo experimental de Costa e colaboradores, (2005) houve uma diminuição da Pressão Arterial Sistólica em ratos

espontaneamente hipertensos (SHR) tratados com whey proteins, possivelmente em resposta à função da  $\alpha$ -lactalbumina e  $\beta$ -lactoglobulina de inibição da Enzima Conversora de Angiotensina.

Em adição a tal efeito, há relatos que a  $\alpha$ -lactalbumina reduziu em média 23 mmHg, a  $\beta$ -lactoglobulina reduziu em média 31 mmHg e a Albumina Sérica Bovina reduziu 27 mmHg da Pressão Arterial Sistólica em ratos hipertensos (SHR). O mesmo efeito de redução foi também observado em humanos pré-hipertensos que consumiram 20g.dia<sup>-1</sup> de whey proteins, chegando a reduções de 11 mmHg da Pressão Arterial Sistólica e 7 mmHg da Pressão Arterial Diastólica (PAD) (Huth, Dirienzo e Miller, 2006; Fitzgerald e Murray, 2006).

Também a Lactoferrina, uma das proteínas bioativas do whey proteins, apresentou efeito renoprotetor em ratos Wistar que tiveram lesão renal aguda induzida por Crômio.

Os ratos tratados previamente com Lactoferrina por 14 dias (200 e 300mg.kg.dia<sup>-1</sup>) apresentaram menor concentração dos marcadores de função renal e danos no tecido renal atenuados em comparação aos ratos não tratados com Lactoferrina. A Lactoferrina demonstrou um efeito antioxidante diante do alto poder de nefrotoxicidade causado pelo envenenamento com Crômio, conseqüentemente sobrecarregando os rins (Hegazy e colaboradores, 2016).

Devido aos variados benefícios à saúde relatados na literatura, o interesse comercial sobre o whey proteins passou a ser amplamente disseminado no mercado, ao ponto de que o consumo de suplementos comerciais proteicos com concentração de proteínas em torno de 80 a 90%, cresceu amplamente na população em geral, principalmente em meio aos praticantes de treinamento resistido, tanto que o panorama médio de crescimento do setor no mundo, aumenta 4,2% ao ano (Cribb, 2005; Duhan, Sleight e Hourigan, 2006; Krissansen, 2007).

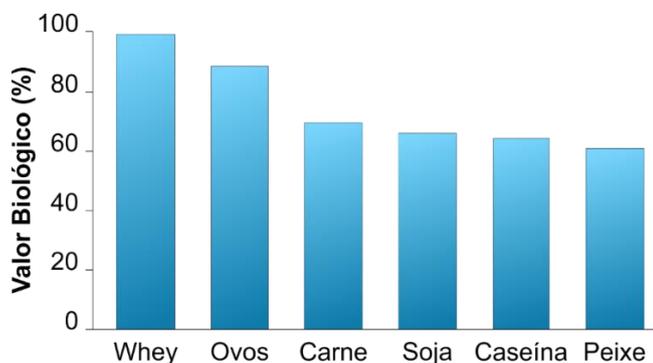
A respeito da popularização do consumo de suplementos comerciais no Brasil, a Associação Brasileira dos Fabricantes de Suplementos Nutricionais e Alimentos para Fins Especiais destaca que o crescimento no setor foi influenciado pelo aumento no número de academias de ginástica, sendo ao todo 31.800 academias distribuídas no Brasil com cerca de 7.952 milhões de alunos. O segundo

país com maior número de academias por habitante (Brasnutri, 2017).

Em soma ao aumento do número de academias, destaca-se também a mudança de comportamento da população na busca de hábitos saudáveis, corroborando assim para o aumento do interesse pelo consumo de suplementos, culminando em investimentos crescentes da indústria alimentícia no mercado de suplementos nutricionais (Brasnutri, 2017). Em consequência, no Brasil o panorama do setor indicou crescimento de 2010 a 2016, saindo de um faturamento de 637 milhões de reais para 1,49 bilhão de reais (Brasnutri, 2017).

Adicionalmente, cerca de 54% dos domicílios brasileiros aderiram ao consumo de algum tipo de suplemento, com intenções de complementar a alimentação e/ou melhoria do quadro de saúde. Dentre os suplementos consumidos, 48% foram vitaminas e multivitamínicos, e 30% suplementos de proteínas e aminoácidos (Abiad, 2015).

No ramo esportivo, um dos motivos da popularização do whey proteins tem relação com o fato de ser um suplemento de rápida absorção e com alto valor biológico em comparação à outras fontes de proteína (Figura 3).



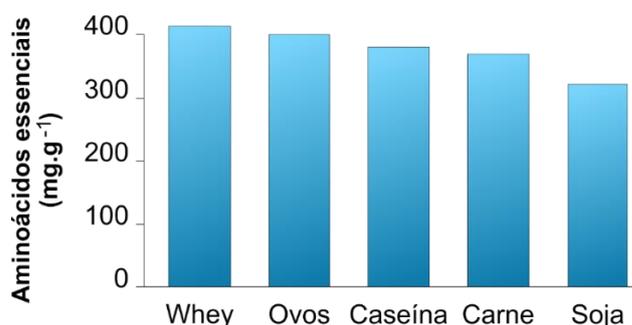
**Figura 3** - Valor biológico do whey proteins em relação à outras fontes de proteína (Smithers, 2008).

O valor biológico elevado, significa dizer que o conteúdo proteico do whey proteins pode ser absorvido em velocidade superior à outras fontes de proteína, e por isso o uso por praticantes de treinamento resistido com objetivos de hipertrofia muscular se tornou amplamente disseminado (Smithers, 2008;).

Porém, a popularização do whey proteins entre atletas não se deu apenas pelo

alto valor biológico do suplemento, mas também por suas propriedades anabólicas e recuperativas. Isso se deu devido o perfil de proteínas do whey proteins ser similar às do músculo esquelético, além de ter propriedades inibidoras de peptidase (Ha e Zemel, 2003; Sgarbieri, 2004; Fitzgerald e Murrad, 2006).

Em adição, o whey proteins também é rico em aminoácidos essenciais de cadeia ramificada, como leucina, isoleucina e valina (BCAAs) tendo destaque em comparação com outras fontes de proteína, conforme ilustrado na Figura 4 (Smithers, 2008).



**Figura 4** - Proporção de aminoácidos essenciais do whey proteins em relação à outras fontes de proteína (Smithers, 2008).

Sabe-se que a ingestão de aminoácidos é um importante estímulo para resposta anabólica no músculo esquelético, e quando associada ao treinamento resistido estimula de maneira independente a síntese de proteínas musculares (Pal e Radavelli-Bagatini, 2012; Walker e colaboradores, 2011).

A julgar que na tentativa de viabilizar aumento dos benefícios do suplemento (aumento da dose-resposta) a tendência seja de consumo de doses altas indiscriminadamente. Em motivo disso, a população em geral e também esportistas, em maioria não possuem conhecimento adequado sobre consumo de proteínas conforme necessidades nutricionais, relatando dúvidas desde o horário para utilização do suplemento, como quantidade e frequência para uso (Duran e colaboradores, 2004).

Segundo Lemon (1998) a recomendação de consumo de proteína diária era estipulada em torno de 0,8 a 1,0 g.kg.dia<sup>-1</sup> para pessoas sedentárias, corroborando com a Ingestão Diária Recomendada (DRI) para homens e mulheres adultos, sendo de 0,8 g.kg.dia<sup>-1</sup> de proteína de alto valor biológico (Food and Nutrition Board, 2011).

Enquanto para atletas de resistência (endurance) 1,2 a 1,4 g·kg·dia<sup>-1</sup> e para praticantes de treinamento resistido em torno de 1,6 a 1,8 g·kg·dia<sup>-1</sup>, podendo ser ainda mais elevada dependendo da intensidade do treinamento (Lemon, 1998).

Adicionalmente, para atletas de treinamento resistido de alto rendimento, principalmente os fisiculturistas, há relatos de que o consumo é superdimensionado, podendo chegar a doses de 4,0 a 6,2 g·kg·dia<sup>-1</sup> (Krissansen, 2007; Bacurau, 2009).

Porém curiosamente, no estudo de Maestá (2008) fisiculturistas que suplementaram 1,5 g·kg·dia<sup>-1</sup> e 2,5 g·kg·dia<sup>-1</sup> tiveram resultados similares de ganho de massa muscular ao final de 4 semanas e o balanço nitrogenado acompanhou o consumo proteico significativamente, não apresentando alteração significativa no catabolismo. Indicando assim, que a ingestão de proteínas adequada para esses atletas deve ser superior ao recomendado para sedentários (0,8 g·kg·dia<sup>-1</sup>) e inferior a 2,5g·kg·dia<sup>-1</sup>, e que ingestão de whey proteins em dose acima de 2,5g·kg·dia<sup>-1</sup> não necessariamente significa aumento da dose-resposta para hipertrofia muscular.

Mesmo que para algumas modalidades, a ingestão aumentada de proteína possa ser interessante para o anabolismo e recuperação do músculo esquelético, existem também danos relatados quando a ingestão é excessiva, embora não sejam um consenso na literatura. Mas, em uma revisão dentre os danos mencionados estão o aumento da excreção de proteína (Proteinúria) e hipertrofia renal (Tipton, 2011).

Mas de acordo com Williams (2005) para atletas bem treinados o consumo de dietas ricas em proteínas não parece prejudicar a função renal, porém torna-se importante que indivíduos com alguma predisposição ao desenvolvimento de disfunções renais tenham certa atenção com a quantidade proteica da dieta. Para indivíduos já diagnosticados Doença Renal Crônica o consumo aumentado de proteínas pode acelerar a deterioração renal por sobrecarga de excreção de Nitrogênio proteico pela Ureia, produto final da degradação de aminoácidos (Bernstein, Treyzon e Li, 2007).

Já em ensaios experimentais, Nunes (2013) submeteu ratos ao treinamento resistido (intensidade de 65% a 75%) e suplementação com dose diária de whey proteins de 1,8g·kg·dia<sup>-1</sup> durante 8 semanas e

encontrou um efeito protetor da suplementação sob a função renal e hepática dos ratos treinados. No mesmo estudo, os ratos sedentários suplementados com a mesma dosagem apresentaram prejuízo da função renal e hepática, com marcadores renais (Creatinina e Ureia) e hepáticos significativamente elevados, embora não se tenha verificado a depuração (clearance) dos marcadores renais e balanço nitrogenado.

Também outro estudo com ratos que realizaram treinamento de natação com carga progressiva e que receberam dose diária de whey proteins de 4,1g·kg·dia<sup>-1</sup>, o treinamento também proporcionou efeito protetor renal, apresentando menores valores de concentração de Creatinina sérica em comparação com os grupos sedentários, porém nesse estudo também não foi avaliada a excreção da Creatinina e balanço nitrogenado (Chen e colaboradores, 2014).

A respeito dos prejuízos renais, Williams (2005) também infere que as pesquisas sobre os efeitos ergogênicos da suplementação com whey proteins são limitadas e ambíguas, sendo consideradas preliminares para pesquisas mais aprofundadas e consistentes. Corroborando com Santesso e colaboradores, (2012) que mencionaram que o uso de altas doses de whey proteins com o objetivo de potencialização da ação anabólica no músculo esquelético precisa ainda ser verificado mais aprofundadamente.

### **Biomarcadores de Função Renal**

Dentre os muitos marcadores disponíveis para a mensuração da função renal, serão descritos a seguir os que são utilizados frequentemente na prática clínica, haja vista que o sumário de urina é o primeiro dos exames solicitados. Rico em biomarcadores que tratam de indicadores de processos biológicos ou patológicos com fins de diagnóstico ou monitorização (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

#### **- Potencial Hidrogeniônico (pH)**

O pH trata-se de uma escala de medidas que mensura o nível de acidez ou alcalinidade (neutralidade) de uma solução. Na prática clínica o pH pode ser medido com um pHmetro, um equipamento específico composto com um eletrodo para a leitura do pH da solução analisada e também um

potenciômetro para calibração do equipamento a partir do potencial hidrogeniônico de soluções padrão (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

A avaliação do pH urinário é um marcador comum na prática clínica, também de baixo custo, conforme a Sociedade Brasileira de Nefrologia. Sendo muito mensurado com tiras reagentes, consideradas um material de baixo custo e comum na prática clínica de avaliação dos aspectos físicos no sumário de urina (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

O pH alterado, pode estar associado com desequilíbrios ácido-base, infecções urinárias, alterações da função renal e ingestão alimentar, como por exemplo dietas ricas em proteínas tendem a causar urina mais ácida. Porém, como pontos negativos dessa medida, o tempo entre coleta e medida pode influenciar no resultado assim como o armazenamento da amostra (Wu, 2010).

Seu uso como marcador renal é devido a uma das funções do rim de equilibrar o pH sanguíneo e manter o controle da osmolaridade. A regulação do pH sanguíneo é realizada durante o processo de filtração.

Normalmente quando o filtrado glomerular segue para o Túbulo Contorcido Proximal ocorre a reabsorção de íons de hidrogênio, ácidos e água, seguindo para o ramo descendente da Alça de Henle onde ocorre reabsorção água (20%). No ramo ascendente da Alça de Henle ocorre bomba de  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ , transporte de  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}^+$  e reabsorção de  $\text{Mg}^{++} / \text{Ca}^{++}$  (Piva, 1999).

No Túbulo Distal ocorre reabsorção de  $\text{NaCl}$  (5%) /  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  e água. Seguindo para o Ducto Coletor onde ocorre reabsorção de Ureia e equilíbrio ácido/base. Esses processos auxiliam no controle do pH sanguíneo que em padrões normais deve ser neutro (em torno de 7,4), enquanto a urina que é excretada deve ser mais ácida (pH 5,5 – 7,0). Quando a urina está mais alcalina, pode ser indicativo de comprometimento por infecções, porém quando está ácida de forma irregular pode ser devido ao aumento da secreção de  $\text{H}^+$  devido à carga proteica (Piva, 1999; Araújo e colaboradores, 2009; Mundim, 2010).

#### **- Densidade**

A Densidade ou gravidade específica da urina em adição às concentrações plasmáticas de Creatinina e Ureia, pode ser um indicativo da função renal tubular. Trata-se

de uma mensuração geral da concentração dos solutos da amostra, tendo como princípio a relação entre a massa de determinado volume da amostra e a massa de um volume igual da água destilada. Ou seja, indica a capacidade do rim em diluir a urina por meio da capacidade renal de reabsorver substâncias e água. Quando essa capacidade de diluição, torna-se alterada, pode indicar comprometimento tubular (SBN, 2013; Mundim, 2010; Araújo e colaboradores, 2009;).

É amplamente utilizada na prática clínica por ser de baixo custo e leitura rápida, geralmente sendo aferida por refratômetro ou tiras reagentes para urina. Porém é importante relacionar os valores de Densidade com o estado de hidratação para evitar falsos resultados de comprometimento tubular, desta forma a verificação da ingestão de água pode ser um fator extra a ser considerado na análise da Densidade urinária (Araújo e colaboradores, 2009; Mundim, 2010).

#### **- Glicosúria**

A glicose perpassa livremente pela Cápsula de Bowman, sendo quase toda filtrada. Em sequência é reabsorvida por transporte ativo através dos túbulos proximais e por isso o ideal é que haja uma quantidade quase nula de glicose na urina, a ponto de ser indetectável principalmente em tiras reagentes (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

A presença de glicose na urina ou glicosúria pode ocorrer caso a reabsorção tubular seja insuficiente, fato que geralmente ocorre quando os níveis séricos de glicose estão entre 160 a 180mg/dL, causando assim uma sobrecarga na reabsorção tubular de glicose e possivelmente culminando em nefropatia diabética (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

#### **- Proteinúria**

A Proteinúria é considerado um marcador mais sensível e um indicador mais precoce em comparação às dosagens de Creatinina ou Ureia, pois a Creatinina e Ureia sérica ficam elevadas apenas quando 75% ou mais dos néfrons estiverem lesionados, enquanto a relação proteína/Creatinina aumenta desde os primeiros 25% de comprometimento dos néfrons (Lanis e colaboradores, 2008; Hewitt, Dear e Star, 2004; Alves, 2004).

A presença de Proteinúria é um importante preditor de lesão renal glomerular, haja vista que em condições normais as proteínas não devem ser livremente filtradas pelos glomérulos pois sua estrutura molecular é considerada grande o suficiente para perpassar a Cápsula de Bowman além de que as cargas negativas da membrana basal do glomérulo também retêm as proteínas, mesmo com a elevada pressão do glomérulo.

Quando há aumento da excreção urinária de proteínas, significa que podem haver alterações nas barreiras de filtração glomerular com danos nos podócitos, além de que quando as cargas negativas da membrana basal do glomérulo são de alguma forma perdidas (nem sempre sendo possível notar histologicamente), algumas proteínas com baixo peso molecular (como a albumina) são filtradas e aparecem na urina e em pacientes com glomerulopatias existe correlação com a lesão histológica (Dieterle e colaboradores, 2010; Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

Na prática clínica e laboratorial, é identificada inicialmente na urina com tiras reagentes (que geralmente são mais sensíveis à albumina) e caso detecte presença é recomendada a quantificação por método colorimétrico tendo como princípio a reação com vermelho de pirogalol (Morsch e Veronese, 2011; Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

Porém, o padrão ouro para quantificação da Proteinúria é por urina de 24h, mas pela dificuldade da coleta a preferência tem sido pela amostra de urina isolada, sendo corrigida pela Creatinina pelo uso da Relação Proteína/Creatinina, que apresenta forte correlação ( $r=0,9010$  e  $r^2=0,569$ ) com os resultados de Proteinúria de 24h (Solorzano e colaboradores, 2012; Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

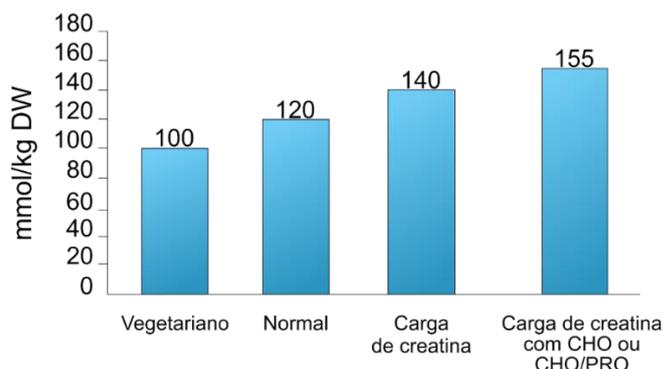
### - Creatinina

A Creatinina é um marcador endógeno de avaliação da função renal amplamente utilizado na prática clínica. Porém, pode ser um marcador falho para indivíduos com grande volume de massa muscular (Kreider, 2017).

Sabe-se que a Creatinina é um derivado do metabolismo do músculo esquelético e de dietas com ingestão de proteínas elevada sendo liberada constantemente na circulação sanguínea,

além de ser proporcional à massa muscular. É derivada da degradação da Creatina, sendo esta obtida da dieta rica em proteínas (Figura 5) sendo a maioria da Creatinina (95%) encontrada no músculo esquelético (Gabriel, Nishida e Mastroianni, 2011; Kreider, 2017).

### Armazenamento total de creatina muscular



**Figura 5** - Concentração aproximada de Creatina muscular total (mmol/kg DW de peso seco muscular) relatados conforme a dieta (Kreider, 2017).

De acordo com Gualano e colaboradores, (2008a, 2008b) aproximadamente 1,7% da Creatina muscular é convertida em Creatinina espontaneamente durante o dia. Já para Kreider e colaboradores, (2017) os valores de conversão de Creatina para Creatinina são de 1% a 2% ao dia.

Embora a Creatinina possa ser livremente filtrada pelos glomérulos renais devido ao seu baixo peso molecular (113 Da) e não seja metabolizada e nem reabsorvida pelos túbulos renais, uma parcela da Creatinina pode ser secretada nos túbulos renais, o que diminui a confiabilidade dos resultados relativos à Taxa de Filtração Glomerular (Gualano e colaboradores, 2008a; Gualano e colaboradores, 2008b).

Porém, existem vantagens importantes na utilização da Creatinina como parâmetro de avaliação da função renal, pois para prática clínica é mais acessível e de fácil manejo laboratorial, embora em caso de lesão renal aguda não seja o marcador mais indicado, pois detecta diminuições da Taxa de Filtração Glomerular apenas quando essa diminuição é superior a 50%, não sendo indicada assim para alterações rápidas na função renal (Prates e colaboradores, 2007; Perrone, Madias e Levey, 1992).

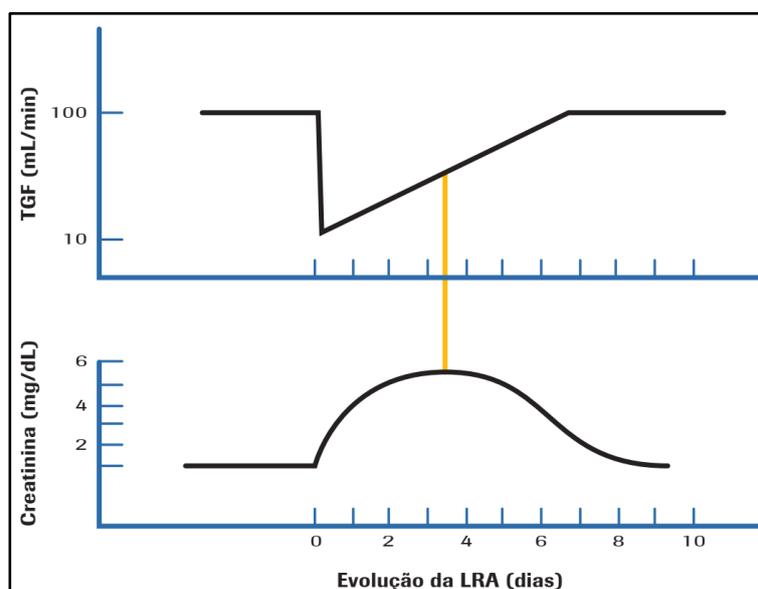
Conforme a Figura 6, após a queda brusca da Taxa de Filtração Glomerular há

atraso de alguns dias para elevação da Creatinina sérica, e também após a recuperação da Taxa de Filtração Glomerular o declínio da Creatina é tardio (Gualano e colaboradores, 2008a; Gualano e colaboradores, 2008b, 2013).

Dentre os indicativos informados, o uso da Creatinina pode falsear os resultados da Taxa de Filtração Glomerular. Como por exemplo pelo aumento da massa muscular, exercício intenso e suplementação de Creatina

podem elevar os valores de concentração de Creatinina.

Também estados de atrofia muscular podem reduzir os valores de concentração. Tanto que equações de estimativa da Creatinina têm sido desenvolvidas de modo que sejam considerados parâmetros como medidas antropométricas, sexo, idade e etnia, ou a normalização pela massa corporal (mg/kg) (Herget-Rosenthal, Bökenkamp e Hofmann, 2007).



**Figura 6** - Dissociação entre Taxa de Filtração Glomerular e Creatinina Sérica (Moran e Myers, 1985).

$$\text{Depuração} = \frac{U}{S} \times VM \text{ (mL/minuto)}$$

**U:** creatinina na urina (mg/dL)

**S:** creatinina (corrigida) no soro (mg/dL)

**VM:** volume minuto (volume urinário de 24 horas, em mL, dividido por 1440).

**Figura 7** - Equação para determinação do Clearance (depuração) de Creatinina (Labtest Diagnóstica).

Na prática laboratorial é quantificada pelo método picrato alcalino padronizado por Jaffé, podendo ter influências de substâncias extras como cetonas, proteínas e bilirrubina além de uso de alguns medicamentos que podem inibir sua secreção elevando o nível sérico sem necessariamente afetar a Taxa de Filtração Glomerular (Delanghe e Speeckaert,

2011; Gabriel, Nishida e Mastroianni, 2011; Jaffé, 1886).

A Creatinina também é frequentemente utilizada para determinação da Taxa de Filtração Glomerular por meio do Clearance (depuração) de 24 horas, uma das diversas formas de determinação da função renal (Figura 7).

A Creatinina além de filtrada ela pode ser secretada pelo túbulo proximal e por isso não é um marcador ideal para determinação da Taxa de Filtração Glomerular, pois a substância ideal deve apresentar produção constante, não deve ter sua concentração influenciada por outras condições e deve ser livremente filtrada pelos glomérulos renais, e de preferência não ser absorvida ou secretada pelos túbulos (Gabriel, Nishida e Mastroianni, 2011; Gualano e colaboradores, 2008a; Gualano e colaboradores, 2008b, 2013).

#### **- Ureia**

A Ureia é sintetizada a partir da Amônia, produto da degradação das proteínas, por meio do ciclo da Ureia que ocorre na matriz mitocondrial.

Para isso a Amônia é transportada à mitocôndria hepática por meio do glutamato e glutamina até a matriz mitocondrial. Sendo 90% do conteúdo excretado em forma de Ureia pelos rins (Dusse e colaboradores, 2015).

Por isso é um marcador endógeno usado para avaliação da função renal na prática clínica, baseando-se em técnicas colorimétricas com emprego da enzima urease, causando degradação da Ureia em amônia e CO<sub>2</sub>, reação amplamente disseminada por empresas laboratoriais em kits reagentes específicos (Dusse e colaboradores, 2015).

A Ureia é amplamente filtrada pelos glomérulos, e parcialmente reabsorvida pelos túbulos (cerca de 50%) e excretada pelos rins. Desta maneira, altas concentrações de Ureia no sangue podem significar aumento da oxidação de aminoácidos sendo de origem tecidual ou alimentar, e/ou excreção afetada (Borges, e colaboradores, 2008).

Apesar de ser comumente usada para avaliação da condição renal, a Ureia é considerada inadequada como teste de função renal isolado, pois não é produzida constantemente durante o dia e sua concentração varia com a ingestão de proteínas.

Ademais, a Ureia também pode diminuir sua concentração em decorrência de doença hepática ou desnutrição e por ser parcialmente reabsorvida a TGF é subestimada (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013; Bazzano e colaboradores, 2015).

Porém, na prática clínica a principal utilização da Ureia é na determinação da Relação Ureia/Creatinina séricas tendo como nível de normalidade 30 (Dusse et al, 2015).

#### **- Albumina e Proteínas totais**

A Albumina é a proteína em maior abundância no plasma sanguíneo, sendo assim, uma importante, reserva proteica, correspondendo a 50% do total das proteínas do soro humano. Também tem função de transporte de substâncias na circulação como: ácidos graxos livres, aminoácidos, metais, cálcio, hormônios e bilirrubina, e participa do equilíbrio ácido-base (Dos Santos e colaboradores, 2004).

Diferente da Ureia, a Albumina é um indicador a longo prazo do estado proteico, enquanto a Ureia é um indicador imediato e sensível da ingestão de proteínas. Algo importante a se mencionar é que a concentração de Albumina na corrente sanguínea é afetada pela quantidade de proteínas da dieta e pela degradação proteica comum em algumas doenças, como exemplo na Doença Renal Crônica, e por isso é um marcador utilizado para acompanhamento do estado nutricional de pacientes (Quereshi e colaboradores, 1998).

As lesões glomerulares e tubulares causadas pela Doença Renal Crônica, comprometem a retenção das proteínas na circulação aumentando assim a filtração de proteínas e diminuição da reabsorção, levando a um estado denominado de hipoalbuminemia, sendo verificado em associação com a albumina sérica, proteínas totais e Proteinúria, indicadores de prejuízo na função renal e estado nutricional (Quereshi e colaboradores, 1998; Dos Santos e colaboradores, 2004).

Diante do exposto, descreveremos a seguir estudos experimentais sobre consumo de whey proteins em associação à modelos de treinamento e efeitos sobre marcadores renais.

#### **Suplementação de Whey proteins, Treinamento Resistido, Avaliação da Função Renal**

Em um estudo de Chen e colaboradores, (2014) sobre efeitos de whey proteins em parâmetros bioquímicos de camundongos submetidos a treinamento resistido de natação durante 6 semanas, foram selecionados 40 camundongos machos, com

peso corporal inicial de 26 a 28 g e idade de 4 semanas, foram divididos em 4 grupos sendo: controle sedentário (SC); sedentário suplementado com whey proteins (SC+WP); treinado com veículo (ET) e treinado suplementado com whey proteins (ET+WP). Os grupos suplementados receberam por gavagem uma dose de  $4,1\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{dia}^{-1}$  de whey proteins (EAS 100% WP Vanilla) dissolvido em água destilada.

O protocolo de treinamento foi de natação com 5 dias iniciais de adaptação sem carga, já na segunda semana de treino com carga de 1% do peso corporal total (PCT) e da terceira a sexta semana de treino com carga de 2% do PCT, com duração de 60 minutos em cada sessão. Foram realizadas 5 sessões por semana durante 6 semanas de experimento. A oferta de água foi ad libitum, já para a ração não foi descrito como foi o controle de ração e reajuste de dose. Os marcadores foram analisados em equipamento automático (Hitachi® 7060, Tokyo, Japan) porém o autor não informa o método e reagentes.

Não houve diferença significativa na ingestão de água e ração, e na massa corporal inicial entre os grupos, porém ao final do experimento, embora não tenha ocorrido diferença significativa na ingestão de água e ração entre os grupos, o grupo ET+WP teve massa corporal final menor que o grupo ET ( $p=0,0283$ ), também os grupos treinados (ET e ET+WP) tiveram menor massa corporal do que os grupos sedentários (SC e SC+WP) ( $p=0,0021$ ).

A concentração sérica de Creatinina foi maior no grupo sedentário (SC) controle em relação ao grupo treinado não suplementado (ET) ( $p>0,05$ , o não autor informa o valor exato do p). A concentração sérica de Ureia no grupo sedentário e suplementado (SC+WP) foi significativamente maior em relação ao grupo ET e treinado suplementado (ET+WP) ( $p<0,05$ , o não autor informa o valor exato do p).

Também os níveis de Albumina sérica e Proteínas totais foram maiores em ET+WP do que em ET ( $p<0,0001$ ) demonstrando que o consumo de whey proteins na dose  $4\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{dia}^{-1}$  pode proporcionar aumento da concentração de proteínas no plasma sanguíneo, porém a urina não foi analisada.

Em relação ao efeito de whey proteins, o peso absoluto dos rins foi menor no grupo ET+WP em comparação com os grupos SC ( $p=0,0362$ ) e SC+WP ( $0,0281$ ) enquanto em

relação ao efeito do treinamento não houve diferença significativa no peso absoluto dos rins. Porém na análise histológica não houve atrofia glomerular, atrofia tubular ou expansão, não houve fibrose glomerular ou hipertrofia compensatória e não houve destruição da unidade medular.

Diante disso, Chen e colaboradores, (2014) concluiu que a suplementação de whey proteins promoveu melhoria do desempenho no exercício, melhoria da composição corporal e parâmetros bioquímicos, sugerindo assim que os efeitos ergogênicos de whey proteins podem ser eficazes quando aliado a modelos de treinamento semelhante ao do estudo.

Em um estudo crônico de 12 semanas, Aparício e colaboradores, (2011) investigaram o efeito do treinamento resistido e da suplementação de whey proteins em 32 ratos machos Wistar albinos, com massa corporal inicial em gramas de  $150 \pm 8$  (não informa a idade), divididos aleatoriamente em 4 grupos iguais ( $n=8$ ): sedentários com dieta normoproteica (NP), treinados e com dieta normoproteica, sedentários com dieta hiperproteica (HP) e treinados com dieta hiperproteica.

A formulação das dietas experimentais seguiu as recomendações do Instituto Americano de Nutrição (AIN-93M) para rações de roedores, tendo teor de 10% de proteína para a dieta normoproteica e 45% de proteínas para a dieta hiperproteica. A fonte de proteína usada foi de whey proteins comercial (Dymatize® ISO-100, Farnes Branch, EUA).

Após o desenvolvimento da ração enriquecida, o teor total de N da dieta foi determinado por método Kjeldahl obtendo-se valores percentuais de  $44 \pm 2,4$  de proteína na dieta HP e  $11,7 \pm 0,4$  de proteína na dieta NP.

Inicialmente houve uma semana de adaptação, onde primeiro dia os ratos foram alocados em gaiolas metabólicas individuais, e permaneceram uma semana antes do início do período experimental. As gaiolas foram alojadas em ambiente controlado ( $21 \pm 2$  °C, ciclo claro/escuro 12:12 horas).

Também durante a semana de adaptação, os ratos realizaram adaptação ao treinamento, com uma sessão durante todos os dias da semana, nos 3 primeiros dias sem carga e do 4º ao 7º dia com 20% da massa corporal, para familiarização dos ratos com a esteira rolante e o treinamento.

Ao início do período experimental, o protocolo de treinamento resistido foi realizado em esteira rolante motorizada (Pantlab®,

LE8710R), com as cargas amarradas na cauda. As sessões foram realizadas em dias alternados, a uma velocidade de 40cm/s constante durante as 12 semanas experimentais, porém o autor não informa como ocorreu o reajuste de carga ao longo do experimento e nem o incremento durante as sessões.

Durante todo o período experimental de 12 semanas, os ratos receberam água destilada e dietas experimentais ad libitum com consumo mensurado diariamente, e semanalmente foi realizado o registro da massa corporal total dos ratos, sempre no mesmo horário (8 horas da manhã) após 12 horas de jejum. O conteúdo total de proteína bruta consumida foi determinado por método Kjeldahl para determinação do nitrogênio proteico e cálculo através da fórmula  $N \times 6,25$ .

Após 89 dias de período experimental, foi realizada coleta de urina de 12 horas de cada rato para análise bioquímica. Foi mensurado o volume da urina de 12 horas e analisado o pH, citrato e cálcio urinário. O cálcio urinário foi determinado por espectrofotometria (Perkin Elmer®, Analyst 300, EUA), o pH foi determinado por pHmetro (Crison®, Barcelon, Spain) e o citrato por kit comercial (Boehringer Mannheim®).

Ao final do experimento, os ratos foram eutanasiados para a coleta de sangue por punção na aorta abdominal e separação do plasma para as análises bioquímicas. Dentre os marcadores renais analisaram a Ureia plasmática por analisador automático (Hitachi®, Roche p800).

Como resultados, a ingestão diária média foi menor para os ratos que receberam HP do que NP ( $p < 0,001$ ) e menor nos treinados do que sedentários ( $p < 0,001$ ). Podendo sugerir que o teor de proteínas da dieta exerceu efeito no consumo bruto de ração, tendo ainda efeito intensificado quando associado ao treinamento.

Na massa corporal final os grupos treinados apresentaram menores médias, principalmente para o grupo treinado NP ( $p < 0,01$ ), sendo em consequência de uma interação dieta  $\times$  treinamento, com maior redução de massa corporal nos grupos NP do que nos HP (-7,5% e -6,0%).

Sobre o peso dos rins, observou-se certa hipertrofia renal no grupo HP sedentário, com peso 58% superior ao sedentário NP, e 33% superior ao HP treinado ( $p < 0,001$ ).

Indicando um possível efeito deletério da dieta hiperproteica causando hipertrofia

renal, sinal de acidose metabólica. Porém, o treinamento resistido demonstrou capacidade de atenuar a hipertrofia renal mesmo com dieta hiperproteica.

Diante dos possíveis efeitos metabólicos, a concentração de Ureia plasmática foi maior para os grupos HP do que nos NP, porém novamente o treinamento demonstrou efeito de proteção, apresentando menor concentração de Ureia do que os sedentários ( $p < 0,001$ ). Houve então interação da dieta com treinamento, indicando maior redução da concentração de Ureia nos grupos treinados HP (-37,6%) ( $p < 0,01$ ).

O volume de urina de 12 horas foi significativamente maior nos grupos HP ( $p < 0,001$ ), e o pH urinário se apresentou mais baixo (mais ácido) para os grupos HP ( $p < 0,001$ ), o citrato urinário foi mais baixo nos grupos HP ( $p < 0,001$ ) e o cálcio urinário também superior nos grupos HP do que NP ( $p < 0,01$ ).

Os resultados de citrato e cálcio, podem indicar hipocitratúria e hipercaleitúria, que sugerem nefrolitíase, demonstrando assim que os ratos que receberam dieta hiperproteica apresentaram maior risco de desenvolvimento de cálculos renais. Sobre resultados específicos do treinamento, o autor não informa dados relacionados.

O autor conclui que tanto os resultados urinários quanto plasmáticos, demonstraram acidose metabólica nos ratos que receberam as dietas HP, explicando assim a hipertrofia renal observada, porém o treinamento resistido demonstrou efeito protetor na hipertrofia renal e acidose, nos grupos HP treinados. Os possíveis mecanismos que explicariam tal efeito, podem ser que o treinamento pode reduzir a inflamação renal e aumentar a velocidade de filtração glomerular (Aparício e colaboradores, 2011).

### **Suplementação de Whey proteins associado a outros modelos de Treinamento e Avaliação da Função Renal**

Lollo e colaboradores, (2012) realizaram um estudo crônico de 4 semanas com 96 ratos machos Wistar submetidos a treinamento aeróbico, com idade inicial de 21 dias, e massa corporal de  $133,83 \pm 5,6g$  e os dividiu aleatoriamente em 16 grupos ( $n=6$  cada), que receberam dieta AIN-93M com fonte de proteína caseína ou whey proteins ad libitum, adicionadas à leucina.

A divisão dos grupos caseína foram: 4 grupos sedentários (Controle; +3%Leucina; +4,5%Leucina e +6%Leucina) e 4 grupos treinados (Controle; +3%Leucina; +4,5%Leucina e +6%Leucina). Em mesmo modelo foi organizada a divisão dos grupos que receberam whey proteins (Ajimoto®, São Paulo).

Para o treinamento, os ratos foram selecionados após teste de adaptação na esteira, em que deveriam se manter correndo por 30 segundos. Cada semana de treinamento consistiu em 5 sessões, com aumento gradativo da intensidade: semana 1 - 20 minutos de duração a 15m/minutos; semana 2 - 30 minutos de duração a 20m/minutos; semana 3 - 45 minutos de duração a 22,5m/minutos; semana 4 - 60 minutos de duração a 25m/minutos.

Após as 4 semanas de experimento, foi medido o conteúdo total de proteína do diafragma e no soro foi medido marcadores hepáticos Alanina Aminotransferase (AST) e Fosfatase Alcalina (ALT), renais (Creatinina e Ácido Úrico) e de dano muscular (Creatina Quinase-CL e Lactato Desidrogenase-LDH), por espectrofotometria (Kits Laborlab®, São Paulo). Nos marcadores hepáticos, renais e de dano muscular não houve diferenças estatísticas entre os grupos.

Como resultados adicionais, embora a suplementação tenha demonstrado aumento da massa corporal, não causou aumento significativo do diafragma ( $p < 0,05$ ), mas apenas uma tendência quando o nível de adição de leucina foi de 4,5%. Porém o conteúdo proteico do diafragma se mostrou aumentado ( $p < 0,05$ ). A suplementação de leucina em 6% foi mais eficaz no aumento dos níveis de MTOR (o autor não informa o valor de p).

Diante dos resultados do estudo, o autor infere que a combinação de proteínas do soro do leite e caseína, com leucina e exercício, foi eficaz na ativação da via MTOR no tecido do diafragma, tendo resultados mais eficazes quando o nível de adição de leucina foi de 4,5 a 6%.

O autor também afirma que a associação de diferentes fontes proteicas estimula a via MTOR principalmente aliada ao exercício, e nas doses utilizadas no presente estudo não se observou alterações nos marcadores hepáticos e renais (Creatinina e ácido úrico), nem nos indicadores de dano muscular.

Assim, é possível que a associação de proteínas do leite com leucina pode ser uma estratégia para aumentar a ativação da via MTOR e aumento do fornecimento de aminoácidos para síntese proteica no diafragma.

### **Suplementação de Whey proteins em Ratos e Comundongos Sedentários e Avaliação da Função Renal**

Em um estudo de Haraguchi e colaboradores, (2009) sobre influência das whey proteins sobre enzimas hepáticas, perfil lipídico e formação óssea, realizado com 32 *Rattus Novergicus Fisher* adultos (não informa a idade), com massa corporal inicial média de 209 g, divididos igualmente em 4 grupos sedentários, sendo: um grupo controle com Dieta Padrão AIN-93M (C) composta por 140g/kg de caseína, 10g/kg de mistura vitamínica, mistura salina 35g/kg, óleo de soja 40g/kg, colina 2 g/kg, celulose 50 g/kg e amido de milho 723g/kg; um grupo Hipercolesterolemiantes (H) que possuiu as mesmas características da AIN-93M, a não ser para o óleo de soja (250g/kg), o colesterol (10g/kg) e o amido de milho (503g/kg); um grupo de dieta modificada com whey proteins (100% whey proteins - Optimun Nutrition®) (PS), que teve a mesma composição da AIN-93M, exceto pela substituição da fonte proteica (140g/kg); e um grupo de dieta modificada com whey proteins e Hipercolesterolemiantes (PSH) que teve as mesmas características químicas da dieta do grupo H, exceto na fonte proteica (140g/kg).

A administração foi ad libitum para água e dietas experimentais durante 8 semanas, e houve mensuração semanal da massa corporal total, semelhante ao nosso estudo. Embora os grupos H e PSH tenham consumido uma menor quantidade de ração por semana, o ganho de massa corporal absoluta foi maior em relação ao C e PS, respectivamente ( $p < 0,05$ , informa apenas a significância).

Os marcadores foram analisados por método colorimétrico e enzimático (Labtest®). Houve diferença significativa (informa apenas a significância) nos marcadores séricos Proteínas totais e Albumina devido ao efeito das dietas para todos os grupos, porém não houve diferença significativa entre os grupos, tendo assim comportamento semelhante dos marcadores em todos os grupos.

A concentração de Creatinina sérica estava maior no grupo H do que em C, PS e PSH, devido a interação da dieta com o tratamento ( $p < 0,05$ , informa apenas a significância), porém quando a dieta de Proteínas do Soro (PS) foi comparada com a dieta Proteínas do Soro e Hipercolesterolemiante (PSH) esse efeito não foi observado, ou seja, a concentração de Creatinina sérica foi afetada pela dieta Hipercolesterolemiante, indicando um possível efeito deletério na função renal dos camundongos tratados por ela.

Os pesos dos rins e a concentração de Ureia sérica não tiveram diferenças significativas entre os grupos.

Haraguchi e colaboradores, (2009) concluíram que whey proteins não apresentou efeito Hipercolesterolemiante nos ratos, porém impediu que houvesse alterações nos marcadores de função renal em consequência da dieta Hipercolesterolemiante.

Conforme Dos Santos e colaboradores, (2016) em estudo realizado com 28 ratos machos da linhagem Wistar e sedentários, com idade inicial de 90 dias e Massa Corporal Total em grmas de  $327 \pm 24$ , foram distribuídos em 5 grupos tratados por 4 semanas: controle tratado com água (C), dose de  $0,45 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$  de whey proteins (WP1), dose de  $1,8 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$  de whey proteins (WP2), dose de  $0,675 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$  de leucina (LEU1) e dose de  $0,675 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$  de leucina (LEU2).

A whey proteins foi diluída em água destilada em volume de  $10 \text{ mL/kg}$  de massa corporal, administrada por gavagem uma vez por dia, sendo reajustada proporcionalmente à massa corporal dos ratos, para isso foram pesados duas vezes por semana. Os marcadores bioquímicos foram analisados por método cinético de dois pontos (Labtest®). Durante o experimento a água e ração foi ofertada ad libitum, sendo mensurado o consumo diariamente.

O consumo alimentar diário médio dos grupos WP1 e WP2 foi estatisticamente menor do que o grupo controle ( $p < 0,001$ ) enquanto LEU1 teve menor consumo do que o Controle e LEU2 ( $p < 0,001$ ), indicando assim efeito do tratamento sob o consumo alimentar, causando diminuição do consumo da ração devido ao aumento da oferta de proteína ou leucina.

A massa corporal total inicial entre os grupos C, WP1 e WP2 não teve diferença significativa, e na massa corporal total final o grupo WP2 foi maior do que o C, indicando

efeito da dose sobre o consumo alimentar ( $p < 0,001$ ). Nos grupos que receberam leucina, somente LEU2 teve massa corporal final maior que a inicial ( $p < 0,001$ ) e teve massa final estatisticamente maior do que o Controle (o autor não informa o valor de  $p$ ).

Somente os grupos suplementados com leucina apresentaram mudanças nos marcadores renais. Na Creatinina sérica LEU1 e LEU2 teve menor concentração sérica do analito em comparação ao grupo controle ( $p < 0,05$ , informa apenas a significância), enquanto na Ureia LEU1 teve concentração sérica estatisticamente menor do que LEU2 e Controle (informa apenas a significância).

As doses de  $0,45 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$  e  $1,8 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{dia}^{-1}$  de whey proteins, não demonstraram efeitos sobre os marcadores de Ureia e Creatinina séricas (informa apenas a significância), demonstrando que as doses administradas aos grupos WP1 e WP2 não causam prejuízos renais, porém o estudo não analisou a excreção dos analitos.

Desta maneira, o autor conclui que não houve aumento da concentração da Creatinina e Ureia sérica, tanto para os grupos suplementados com whey proteins quanto para os grupos suplementados com Leucina, indicando assim que não resultam em danos renais.

Costa e colaboradores, (2005) verificaram em seu estudo o efeito das whey proteins sob a pressão sanguínea de Ratos Espontaneamente Hipertensos (SHR) sedentários, com massa corporal total inicial em gramas de 270 a 300, com livre acesso à ração padrão e água.

Os ratos foram divididos em 3 grupos: 6 ratos que receberam solução veículo intraperitoneal (ip) ( $0,15 \text{ M NaCl}$ ); 6 ratos tratados com captopril ip ( $10 \text{ mg/kg}$ ) e 8 ratos tratados com  $1 \text{ g/kg}$  de whey proteins ip em volume de  $1 \text{ mL}$ .

Os ratos foram pesados e alojados em gaiolas metabólicas, passando por um procedimento 14 horas antes da coleta de urina: cada rato recebeu  $\text{LiCl}/100 \text{ g}$  via gavagem. Após jejum noturno receberam gavagem com água (5% da massa corporal), seguindo por mesma carga uma hora após. Passados 20 minutos da segunda gavagem de água, foi administrado ip os solutos correspondentes para cada grupo ( $\text{NaCl}$ , whey ou captopril), iniciando assim a coleta de urina durante 2 horas.

Após 2 horas da administração ip foi mensurada a Pressão Arterial Sistêmica dos

ratos utilizando um eletroesfigmomanômetro, uma abordagem indireta com boa correlação (0,975) com métodos diretos. Ao final, o sangue foi coletado por punção cardíaca.

No plasma e urina foram medidos o sódio, potássio e lítio por fotometria (Micronal® B262, São Paulo). A Creatinina foi mensurada espectrofotometricamente (Genesys® V, EUA) e a osmolaridade do whey proteins com um osmômetro (Advanced Instruments®, EUA).

A administração ip de whey diminuiu de forma dose-dependente a Pressão Arterial Sistêmica 2 horas após administração de 0,5 g/kg de whey ( $p=0,001$ ) e 1,0g/kg ( $p=0,0018$ ) em comparação ao controle veículo que recebeu ip NaCl a 0,15 M.

A depuração da Creatinina diminuiu significativamente ( $p=0,0084$ ) no grupo tratado com whey proteins em comparação com o controle veículo e tratados com captopril.

A administração ip de 1,0g/kg de whey proteins também diminuiu a excreção fracionada de sódio para  $0,021 \pm 0,019$  em comparação com  $0,126 \pm 0,041$  e  $0,66 \pm 0,015$  em ratos controle e tratados com captopril, respectivamente ( $p=0,033$ ). Da mesma forma, a excreção fracionada de potássio em ratos tratados com whey proteins ( $0,25 \pm 0,05$ ) foi significativamente menor ( $p=0,0063$ ) do que no controle ( $0,91 \pm 0,15$ ) e ratos tratados com captopril ( $1,24 \pm 0,30$ ), respectivamente.

Também foi realizado no mesmo estudo um ensaio in vitro para verificação do efeito do whey proteins sob a atividade da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) utilizando de eletroforese capilar.

Diferentes concentrações de solução de whey proteins diluído em borato de sódio foram misturados com Enzima Conversora de Angiotensina e adicionadas a hipuril-L-histidil-L-leucina, um peptídeo sintético que simula a reação com a Enzima Conversora de Angiotensina e forma ácido hipúrico. As soluções com diferentes concentrações de whey proteins, foram injetadas em capilar de sílica, com valor de concentração da solução de whey proteins necessário para inibir em 50% (IC50) o pico de ácido hipúrico, indicando inibição de 50% da atividade da Enzima Conversora de Angiotensina.

Como resultado do estudo in vitro, observou-se que a concentração de ácido hipúrico diminuiu à medida que a concentração de whey proteins aumentou, confirmando uma inibição moderada da Enzima Conversora de Angiotensina pelo

whey proteins no  $IC_{50}=0,68\text{mg/mL}$ , evidenciando assim um efeito hipotensor.

Já é sabido que compostos do whey proteins como a  $\alpha$ -lactalbumina e  $\beta$ -lactoglobulina, precursores de  $\alpha$ -lactofina e  $\beta$ -lactofina, têm efeitos de inibição da atividade da ECA e capacidade de ligarem-se aos receptores opioides, tendo ação vasodilatadora. Explicando assim os resultados de diminuição da Pressão Arterial Sistêmica em ratos SHR tratados com whey proteins. Além disso, sabe-se que as whey proteins são ricas em cálcio, o que também pode ter relação com o efeito hipotensor observado.

Assim, o autor conclui que os achados sugerem uma via envolvendo inibição da atividade da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) por meio dos efeitos do whey proteins, ainda necessitando de mais investigações utilizando também de análise plasmática da ECA e angiotensina II durante o pico hipotensor em ratos.

Segundo Franzen e colaboradores, (2016) em estudo sobre dose de whey proteins e marcadores bioquímicos relacionados à composição corporal, realizado com 24 ratos machos Wistar sedentários, com idade de 80 dias, foram divididos em 3 grupos iguais sendo: grupo controle (CLT) com dieta padrão; grupo de dieta de cafeteria (CAF) composta de 60% de carboidratos, 20% de lipídios, proteínas 15% e 5% de outros constituintes; e um grupo de dieta com whey proteins concentrado (WPD) composta de dieta padrão enriquecida com 10% whey proteins (Probiótica®), caracterizando baixa dose proteica. O soro foi analisado automaticamente (Bio Systems® A25), porém não foi informado o método e reagentes utilizados.

A dieta foi administrada por ração (ad libitum) durante 8 semanas de experimento, mas não foi informada a quantidade total consumida de ração enriquecida em cada grupo, de modo que pudesse ser identificada a quantidade exata de consumo total de proteína.

A massa corporal dos grupos após 8 semanas foi significativamente maior do que o pré (CLT:  $p<0,05$ , WPD:  $p<0,05$  e CAF:  $p<0,001$ ), também apresentando diferença entre os grupos (CLT vs. CAF:  $p<0,01$ ; WPD vs. CAF:  $p<0,001$ ).

Em questão ao foco na composição corporal, o autor verificou o Índice de Lee dos ratos, e apenas os grupos CLT e CAF

apresentaram aumento significativos em relação ao pré ( $p < 0,01$  e  $p < 0,001$ , respectivamente), sendo que o grupo CAF teve um ganho mais expressivo em relação do que os grupos WPD ( $p < 0,01$ ) e CTL ( $p < 0,001$ ).

Não houve diferença significativa de concentração de Creatinina e Ureia séricas quando comparados aos valores pré, não havendo também diferenças estatísticas entre os valores pós entre os grupos. Porém, o estudo não verificou a depuração dos analitos avaliados, por meio de análise de urina.

Desta forma, pode-se sugerir que as baixas doses de whey proteins usadas no estudo não foram suficientes para causar prejuízos à função renal em ratos sedentários, mesmo que consumidas ad libitum.

Hegazy e colaboradores, (2016) realizou um estudo sobre o efeito renoprotetor da Lactoferrina (Radiance Nutritional Company®, New Zeland), um dos componentes bioativos do whey proteins, em ratos sedentários com lesão renal aguda (LRA) induzida por dicromato de potássio (PDC - Sigma® Aldrich Chemical Co., USA).

Para isso, foram selecionados 36 ratos albinos Wistar machos adultos, com massa corporal inicial de 200 a 250g, com livre acesso à ração padrão e água, distribuídos aleatoriamente em 6 grupos: controle tratado com salina por 14 dias ( $n=6$ ), 200mg·kg·dia<sup>-1</sup> ( $n=6$ ) ou 300mg·kg·dia<sup>-1</sup> de Lactoferrina por 14 dias ( $n=6$ ), e grupos LRA tratados com 15mg/kg de PDC após 14 dias de salina ( $n=6$ ), 200mg·kg·dia<sup>-1</sup> ( $n=6$ ) ou 300mg·kg·dia<sup>-1</sup> de Lactoferrina por 14 dias ( $n=6$ ).

Vinte quatro horas após a injeção de PDC, foram coletadas as amostras de sangue via retro-orbital. O soro foi usado para análise de Ureia, Creatinina e proteínas totais (kits específicos Biodiagnostic®, Egypt). Após a coleta de sangue os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical.

Os marcadores séricos não apresentaram nenhuma diferença dos grupos controle tratados com Lactoferrina (200 e 300mg·kg·dia<sup>-1</sup>) em comparação ao grupo controle tratado com salina, demonstrando concentração sérica de Ureia, Creatinina e proteínas totais semelhante entre os grupos.

Porém, houve um aumento significativo (o autor não relata o valor de  $p$ ) da concentração sérica de Ureia, Creatinina e proteína total dos ratos tratados com salina e PDC em comparação com o controle salina normal. Podendo ser devido aos efeitos nefrotóxicos do Crômio, na indução da LRA.

Contraopondo a isso, os demais grupos tratados previamente com Lactoferrina e que receberam injeção de PDC, apresentaram níveis normais de concentração dos marcadores séricos em comparação com PDC e grupo salina normal. Indicando talvez um efeito protetor do tratamento prévio com Lactoferrina, ao ponto de atenuar os efeitos do crômio na indução da LRA.

Os rins foram extraídos e pesados, em seguida fixados em formol 10% durante 72h após isso embebidos em parafina e cortados em micrótomo com 5µm de espessura e corados com Hematoxilina e Eosina (HE). Foram confeccionadas 5 secções por grupo, e examinadas 10 campos por secção, sendo ao total 50 campos por grupo. As imagens foram obtidas em microscópio (Olympus CX31), e analisadas com base numa escala com graus de lesão renal de 1 a 4.

A partir disso, foi observado que nos grupos controle tratado com salina e com Lactoferrina (200 e 300mg·kg·dia<sup>-1</sup>) as estruturas glomerulares e tubulares estavam normais. Porém, no grupo tratado com salina e PDC foram observadas alterações tubulares moderadas e graves (score  $3,60 \pm 1,14$ ) com lesões degenerativas, inflamatórias e hiperplásicas, sendo também observados congestionamentos dos capilares glomerulares causados por células epiteliais acumuladas, quem poderiam estar acompanhadas de leucócitos, sugerindo reação inflamatória.

Porém os grupos previamente tratados com Lactoferrina (200 e 300mg·kg·dia<sup>-1</sup>) e PDC observou-se as alterações atenuadas, corroborando com os resultados de concentração sérica.

Porém, conclui-se que o pré-tratamento com Lactoferrina nas doses de 200 e 300mg·kg·dia<sup>-1</sup> foi eficaz em proporcionar efeito renoprotetor sob a Lesão Renal Aguda induzida por crômio, confirmada pelos resultados bioquímicos e histológicos em ratos Wistar. Tais resultados, podem ser devido às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da Lactoferrina, uma glicoproteína presente no whey proteins em pequena quantidade.

No estudo de Aparício e colaboradores, (2014a) realizaram com 120 ratos machos jovens da linhagem Wistar, com massa corporal inicial de  $165 \pm 8g$ , foram divididos igualmente em 2 grupos: grupo ração com whey proteins (WP) e grupo ração com soja (SP). As rações foram enriquecidas com 10% de proteína (whey proteins ou soja), caracterizando baixa dose. O autor não

informa a quantidade total de consumo da ração durante as 12 semanas.

Os ratos foram alojados em gaiolas metabólicas, projetadas para coleta de seletiva de fezes e urina, durante as 12 semanas de experimento. As gaiolas permaneceram em ambiente com controle de temperatura ( $21 \pm 2$  °C) e controle do ciclo claro/escuro 12:12. Os ratos tiveram livre acesso às rações WP ou SP e água destilada, e o consumo foi mensurado diariamente. A massa corporal foi medida semanalmente no mesmo horário. Não houve diferença significativa da massa corporal final entre os grupos.

Ao final do experimento foi realizada análise do volume da diurese (não informa o tempo de coleta: 12h ou 24h) onde o grupo WP teve volume médio de 4,03mL e SP volume médio de 3,05mL. WP teve volume de diurese significativamente maior ( $p=0,020$ ). Imediatamente após a mensuração do volume de diurese, foi realizada a medida do pH urinário (pH-meter Crison®, Barcelona, Spain) e os ratos que consumiram dieta WP tiveram pH mais ácido do que os que consumiram dieta SP ( $p<0,001$ ), tendo valores médios de 6,34 e 6,72 respectivamente.

O pH urinário ácido demonstra boa capacidade de eliminação dos resíduos metabólicos, indicando boa função renal, porém quando o pH ácido está associado ao aumento de minerais como Cálcio e diminuição do citrato, pode ser um indicador de Nefrolitíase. Aparício e colaboradores, (2014a) verificaram que as concentrações de cálcio urinários também estavam mais elevados em WP ( $p<0,001$ ) e de citrato urinário diminuídos ( $p<0,001$ ).

Os marcadores sanguíneos foram analisados automaticamente (Hitachi-Roche® p800 e não apresentaram diferenças estatísticas na Ureia plasmática. Mas apresentaram diferença nas proteínas totais ( $p<0,001$ ) em que o grupo da dieta com whey proteins (WP) teve concentração mais elevada do que SP, podendo sugerir que as whey proteins podem aumentar o conteúdo proteico na circulação.

O peso absoluto dos rins foi significativamente maior em SP ( $p=0,015$ ). Se tratando da área glomerular ( $\mu\text{m}^2$ ), não foram encontradas diferenças significativas que indicassem quaisquer alterações morfológicas.

Assim, Aparício e colaboradores, (2014a) concluíram que a o pH ácido da urina, aliado ao aumento do cálcio e diminuição do citrato urinário por efeito do consumo de whey

proteins a longo prazo pode aumentar o risco de Nefrolitíase (cálculo renal). Porém ressalta-se que não houve alteração morfológica renal. Assim o autor sugere que pode ser mais interessante a inclusão de SP especialmente em casos de maior risco de Nefrolitíase. Porém, destacamos ainda que seria crucial a verificação desses efeitos em comparação a um grupo controle.

No estudo de Nebot e colaboradores, (2014) realizaram com 140 ratos Wistar machos, divididos em 4 grupos sendo: 45% de whey proteins, 10% de whey proteins, 45% de proteína de soja e 10% de proteína de soja, caracterizando proteína alta e normal. O protocolo teve duração de 12 semanas e a proteína foi fornecida através da ração. A massa corporal foi medida semanalmente, no mesmo horário e após jejum de 6 horas. Os ratos tiveram livre acesso a ração e água, e o consumo de ração foi medido diariamente. Não tiveram diferença significativa na massa corporal final entre os grupos.

A ingesta de ração foi menor nos grupos de proteína alta (45%) em comparação com as dietas de proteína normal (10%) independente da fonte de proteína (WP ou SP).

Sobre a proteína total consumida durante o experimento, os grupos com dieta a 10% e 45% de proteína da soja ou whey proteins consumiram em média 1,62 a 1,65g.kg.dia<sup>-1</sup> e 6,74 a 6,89g.kg.dia<sup>-1</sup> respectivamente, sendo significativamente maior o consumo de proteínas nos grupos de alta dose (300% maior), independente da fonte proteica.

No 74º dia foi realizada coleta de urina de 12 horas para a análise de pH (pH-meter Crison®, Barcelona, Spain), cálcio e citrato, marcadores comumente usados no diagnóstico de Nefrolitíase.

O volume de diurese de 12 horas dos grupos tratados com whey proteins por 12 semanas em dose normal 10% (1,62 g.kg.dia<sup>-1</sup>) foi em média 3,92 mL e alta dose 45% (6,74 g.kg.dia<sup>-1</sup>) foi de 4,43mL. Sendo 36% mais elevado nos grupos com dieta alta de proteína ( $p<0,0001$ ).

O cálcio na urina foi 65% mais elevado para dieta alta e 60% mais elevado para os grupos com dieta whey proteins em comparação com a dieta de proteína de soja ( $p<0,01$ ). O citrato urinário foi 50% mais baixo para os grupos com dieta de proteína alta do que os grupos com dieta normal de proteína ( $p<0,0001$ ).

Em relação ao pH urinário tanto para dose normal quanto para alta dose os valores giraram em torno de 6,5 sendo caracterizado como um pH ácido. Porém o pH urinário foi 8% mais baixo (ácido) para os grupos de dieta com proteína alta em comparação aos grupos com dieta normal ( $p < 0,0001$ ).

Unindo os fatores de pH ácido, cálcio elevado e citrato baixo, corroboram para possível nefrolitíase, para os grupos que receberam dieta com alta proteína (45%) independente da fonte proteica. Mas, para alguns marcadores os grupos que receberam fonte de proteína de soja tiveram resultados mais amenos.

Os marcadores sanguíneos foram analisados automaticamente (Hitachi-Roche® p800) porém o autor não informa os reagentes utilizados.

Houve diferenças significativas ( $p < 0,0001$ ) da Ureia plasmática quando comparados os grupos com dieta de 45% de whey proteins (HP) e 10% de whey proteins (NP), demonstrando que a concentração de Ureia plasmática foi 46% maior nos grupos HP suplementado com whey proteins. Porém os grupos que receberam proteína da soja, apresentaram valores mais baixos de Ureia plasmática em comparação aos grupos que receberam whey proteins ( $p < 0,001$ ).

Desta maneira, Nebot e colaboradores, (2014) concluíram que dietas com alta proteína poderiam ser mais eficazes do que dietas com proteína normal, mesmo com o aumento da acidez de alguns marcadores como Ureia e pH, o autor indica que podem ser reduzidos caso a fonte seja proteínas de soja, por se tratar de fonte vegetal.

Athira e colaboradores, (2013) em um estudo agudo sobre o efeito do whey proteins sob o estresse oxidativo, realizado com 24 camundongos albinos machos e sedentários, com massa corporal de 20 a 35g (o autor não informa a idade), divididos em 5 grupos a seguir: Controle tratado com injeção intraperitoneal (ip) de água por 4 dias seguido de administração oral de água por 2 dias; Controle paracetamol tratado com água via ip por 4 dias seguido de administração oral de 300mg/kg de paracetamol por 2 dias; Preventivo tratado com 4mg/kg de whey proteins via ip por 4 dias seguido de administração oral de 300mg/kg de paracetamol por dois dias; Curativo tratado via oral com 300mg/kg de paracetamol por dois dias seguido 4mg/kg de whey proteins ip por 4

dias; Oral tratado com 8mg/kg de whey proteins via oral por 4 dias seguido de 300mg/kg de paracetamol via oral por 2 dias.

O paracetamol é um fármaco comum que em doses excessivas é indutora de estresse oxidativo e pode causar efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos. Por isso nesse estudo os pesquisadores utilizaram o paracetamol como ferramenta para induzir estresse oxidativo em camundongos, verificando assim os efeitos do whey proteins sobre o estresse oxidativo.

O estudo teve duração total de 7 dias e nesse período os camundongos tiveram livre acesso à ração padrão e água. Não houve controle de consumo da ração.

Ao 7º dia os camundongos foram eutanasiados por deslocamento cervical, e a coleta de sangue foi realizada por punção cardíaca. O sangue ficou em temperatura ambiente durante a noite para coagular, e posteriormente realizaram a separação do soro.

Foram analisados no soro os marcadores Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (ALP), Creatinina e Nitrogênio Ureico por espectrofotômetro (Kits Erba Diagnostics®, Mannheim, Germany).

Observou-se que os marcadores hepáticos e renais tiveram concentrações significativamente maiores nos grupos tratados com paracetamol do que no grupo controle (o autor não informa o valor de p). Esses resultados indicaram que houve necrose hepatocelular e nefrotoxicidade.

Já nos camundongos tratados oralmente com whey proteins (8mg/kg) e depois receberam paracetamol, houve redução significativa dos marcadores hepáticos e renais, porém os camundongos que receberam whey proteins ip tiveram resultados significativamente menores dos marcadores renais e hepáticos do que os camundongos tratados com whey proteins via oral.

Diante disso vale ressaltar que dietas ricas em proteínas tendem a proporcionar aumento da concentração de Ureia, devido à quebra das proteínas em aminoácidos, que são catabolizados no fígado formando assim amônia, sendo depositada no sangue em forma de Ureia e transportada para os rins para a excreção.

Nos resultados de Nitrogênio Ureico nos grupos que receberam paracetamol tiveram menor concentração sérica do que o grupo controle ( $13,85 \pm 1,20$  vs.  $20,52 \pm 0,67$

mg/dL), porém quando a whey proteins foi administrada tanto oral quanto ip (preventivo e curativo) o Nitrogênio Ureico aumentou em comparação ao grupo controle, e foi significativamente maior do que nos grupos tratados com paracetamol.

A concentração alta de Nitrogênio Ureico no soro indica mau funcionamento dos rins (excreção de resíduos prejudicada) e quando o Nitrogênio Ureico está baixo indica doença hepática (prejuízo na metabolização das proteínas), nesse sentido os resultados de Nitrogênio Ureico menores nos grupos paracetamol do que no controle, podem ser devido à hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol.

Quando administrado o whey proteins, observou-se efeito oposto pois Nitrogênio Ureico aumentou para níveis normais semelhante ao grupo controle e foi significativamente maior do que os camundongos que receberam paracetamol, demonstrando assim que o whey proteins teve um importante efeito amenizador da toxicidade.

Desta forma, o autor conclui que whey proteins é um potente protetor contra hepatonefrototoxicidade induzida por paracetamol e pode ser eficaz quando usado em alimentos que promovem saúde como ingrediente biofuncional.

Adechian e colaboradores, (2011) em seu estudo alocaram 30 ratos Wistar machos em gaiolas metabólicas individuais durante todo o experimento em ambiente controlado (temperatura de  $20 \pm 1^\circ \text{C}$ , humidade de  $50 \pm 5$  e ciclo claro/escuro 12 horas). Inicialmente os ratos tinham massa corporal em gramas de  $315,3 \pm 1,8$  e foram aclimatados 4 dias antes tendo livre acesso a ração padrão e água.

Após os 4 dias de aclimação, os ratos foram alimentados com dieta rica em gordura e sacarose durante 5 semanas (dieta hiperlipídica), em forma semilíquida obtida de dieta em pó misturada com água. Nos 4 dias finais, foram coletadas as fezes e urina dos ratos para mensuração do balanço nitrogenado. Findada a primeira etapa, os ratos foram divididos em três grupos com massa corporal média em gramas igual ( $420,5 \pm 8,6$ ;  $420,5 \pm 8,8$  e  $420,8 \pm 7,5$ ).

Então nas 3 semanas seguintes os ratos receberam quantidade limitada de dieta rica em proteínas (dieta restrição), onde cada grupo recebeu dieta com fontes de proteína diferentes por grupo (n=10 cada): grupo

caseína, grupo proteínas solúveis do leite (MSP) e grupo mistura (caseína+MSP).

A oferta limitada de dieta rica em proteína, teve como intuito representar uma dieta de humanos rica em proteína, mas de baixa caloria em período equivalente (3 semanas para ratos é equivalente a mais de 6 meses para humanos).

Durante as 3 semanas (21 dias) de experimento, foram coletadas fezes e urina diariamente sendo agrupadas por semana para mensuração do balanço nitrogenado. A massa corporal foi registrada 3 vezes por semana e o consumo da dieta foi registrado diariamente.

Nos resultados relatados, a ingesta de alimentos não teve diferença significativa entre os grupos no período de alimentação rica em gordura e sacarose. Durante a dieta de restrição energética foram observadas diferenças significativas entre os grupos na quantidade ingerida ( $p < 0,05$ ), sendo essa diferença mais evidente entre os grupos mistura e MSP, porém os autores relatam que nos outros parâmetros analisados no estudo não houve diferença significativa entre os grupos mistura e MSP, indicando assim que a dieta não causou grande impacto fisiológico (o autor não informa o p-valor).

Sobre as dietas, foi relatado que durante a dieta hiperlipídica não houve diferença na ingesta de proteínas entre os grupos, seguindo sem diferença até os 3 primeiros dias de administração das dietas ricas em proteínas e baixa energia. No entanto, dos dias 4 a 21 da dieta rica em proteína e baixa energia notou-se aumento significativo com consumo de proteína, tendo médias de consumo por grupo: mistura  $3,51 \pm 0,04\text{g/dia}$ ; caseína  $3,33 \pm 0,02\text{g/dia}$ ; MSP  $3,16 \pm 0,03\text{g/dia}$ . Embora muito próximos esses valores foram significativamente diferentes, cerca de 5 a 10% (o autor não informa o p-valor).

A massa corporal no período de dieta hiperlipídica, apresentou aumento gradativo durante as 5 semanas, com aumento médio de  $6,3\text{g/dia}$ . Já quando iniciou a administração da dieta com restrição calórica e alta proteína, notou-se estagnação no crescimento dos ratos e diminuição de 7,5% da massa corporal. Porém, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (o autor não informa valor do p).

Também não houve diferenças significativas entre os grupos nos pesos

relativos de depósitos de gordura, fígado, músculos e rim.

Quando findado o período de restrição energética e dieta hiperproteica, mensuraram no plasma o perfil de aminoácidos dos ratos, porém só houve diferença significativa na quantidade de leucina dos grupos caseína, sendo maior que MSP ( $p < 0,05$ ), semelhantemente a fenilalanina do grupo caseína foi maior que MSP ( $p < 0,05$ ). Nos marcadores plasmáticos glicose, insulina, triglicérides, colesterol total, HDL e LDL (kit comercial Horiba® ABX, França) não houve diferenças entre os grupos (o autor não informa o valor do p).

As coletas urinárias foram realizadas em 4 momentos: últimos 4 dias da dieta hiperlipídica e 1ª, 2ª e 3ª semanas da dieta de restrição energética e rica em proteína. O balanço nitrogenado quando comparado à dieta hiperlipídica, aumentou significativamente a excreção de proteína na urina (nitrogênio  $\times 6,25$ ) na dieta com restrição mesmo na primeira semana, onde a ingesta de proteína foi mais baixa nos 4 primeiros dias da dieta com restrição (o autor não informa o valor do p).

Não houve diferença significativa entre os grupos na excreção de proteína na urina (nitrogênio  $\times 6,25$ ), apesar de ter tido diferença na quantidade de proteína consumida entre os grupos durante a dieta com restrição.

Quando comparado com o período de dieta hiperlipídica, a excreção fecal de proteínas (nitrogênio  $\times 6,25$ ) no período de restrição foi significativamente reduzida na primeira semana, e depois aumentou na semana 2 e 3 em todos grupos. Também foi significativamente diferente entre os grupos durante as semanas 1, 2 e 3 da dieta com restrição, com maior valor de excreção fecal no grupo caseína, intermediário no grupo mistura e menor no grupo MSP (o autor não informa o valor do p).

Sobre a digestibilidade estimada das proteínas ( $=100 \times [\text{proteínas ingeridas} - \text{proteínas excretadas nas fezes}] / \text{proteínas ingeridas}$ ) foi menor no grupo caseína (88%) do que nos grupos mistura e MSP (93%) (o autor não informa o valor do p).

O autor também relata que o balanço nitrogenado foi estatisticamente mais reduzido na semana 1 de restrição energética do que no período de dieta hiperlipídica, embora tenha permanecido positivo em todos os grupos (o autor não informa o valor do p).

Os dados também demonstram diferenças estatísticas constatando balanço reduzido na semana 2 de dieta restrição em comparação ao período de dieta hiperlipídica, tendendo ao aumento ( $p=0,06$ ) durante a semana 3 de restrição. Entre os grupos não houve diferença significativa na excreção fecal (o autor não informa o valor do p).

O teor de nitrogênio na urina e fezes foi mensurado pelo método de Kjeldhal e o equilíbrio de proteína foi calculado com base na proteína ingerida e excretada na urina e fezes (o autor não informa o valor do p).

Também foi mensurada na urina a excreção de 3-metil-histidina (nmol) por  $\mu\text{mol}$  de Creatinina, um marcador que serve como índice de degradação proteica do músculo esquelético a partir da concentração urinária. A excreção de 3-metil-histidina diminuiu durante a primeira semana de restrição somente para o grupo caseína, mantendo-se estável nos outros dois grupos. Nas semanas 2 e 3 de restrição os valores de excreção se mantiveram semelhantes em todos os grupos (o autor não informa o valor do p).

Embora tenha ocorrido maior excreção fecal de nitrogênio, parece que foi compensada por diferenças na ingestão de proteínas, não sendo então suficiente para inferir diferenças o balanço nitrogenado.

Diante dos resultados apresentados por Adechian e colaboradores, (2011) que relataram a importância do fornecimento de quantidade de proteína suficiente para minimizar a perda de massa corporal durante período de restrição energética, mas parece que a natureza da fonte proteica não tem impacto sobre esses efeitos

Embora pareça que o metabolismo das proteínas possa se adaptar de forma diferente conforme a natureza das proteínas, haja vista que o objetivo do estudo foi comparar o efeito de uma proteína de absorção lenta (caseína) com uma de absorção rápida (MSP) sob a perda de massa corporal induzida por restrição energética.

Desta maneira o autor conclui que em ratos obesos submetidos à restrição de energia, a fonte proteica não influenciou na retenção de proteínas no corpo.

### **Avaliação da Função Renal em Ratos e Camundongos Treinados não Suplementados**

Em um estudo com duração de 4 semanas realizado por Lin e colaboradores,

(2015) verificaram os efeitos do treinamento vibratório de corpo inteiro na performance física e nos marcadores bioquímicos em camundongos de meia-idade. O uso desse modelo de treinamento segundo o autor, demonstra efeitos de melhoria do desempenho como: aumento da força muscular, potência muscular e até mesmo efeito de aumento muscular.

Para essa investigação, foram selecionados 24 camundongos C57BL/6 de meia idade (15 meses de idade), sendo aclimatados durante uma semana ao ambiente e dieta. Após a aclimação foram divididos aleatoriamente em 3 grupos iguais e com massa corporal semelhante: sedentários controle  $33,6 \pm 0,7$ g (SC), vibração baixa frequência  $33,5 \pm 0,7$ g (LV) e vibração alta frequência  $33,8 \pm 0,4$ g (HV). Os camundongos receberam água e ração padrão ad libitum, sendo registrados os valores de consumo diariamente durante as 4 semanas de experimento. Não houve suplementação com whey proteins.

Os grupos LV e HV foram expostos a vibração de corpo inteiro (WBV) numa plataforma de vibração específica (Body Green®, Qigong Master, BW760, Taiwan). A frequência de vibração para o grupo LV foi de 5,6Hz (pico de aceleração 0,13g) e para o grupo HV foi de 13Hz (pico de aceleração 0,68g). O treinamento de WBV ocorreu sob supervisão contínua tendo duração de 15 minutos por sessão, sendo 5 sessões realizadas por semana, durante 4 semanas de experimento. Todas as sessões de treinamento foram realizadas no mesmo horário.

Ao final das 4 semanas não foram observados efeitos do treinamento de WBV sob o consumo de alimentos, consumo de água e massa corporal final. Em sequência foram aplicados dois testes de desempenho: força de preensão e teste de exaustão no nado.

Dentre os testes de desempenho, verificou-se a força de preensão dos membros anteriores com um medidor de preensão específico (Model-RX-5, Aikoh Engineering®, Nagoya, Japão) após as 4 semanas de treinamento de WBV.

Foi então observado que os camundongos HV apresentaram maior aumento da força de preensão em comparação aos sedentários ( $p=0,0193$ ) e sem diferença em relação a LV. Na análise de tendências observou-se aumento da dose-

resposta em relação à frequência de treinamento WBV ( $p=0,0009$ ). Sendo assim a alta frequência de vibração foi eficaz no aumento da força muscular em camundongos de meia idade.

Também após as 4 semanas de treinamento os camundongos foram submetidos a um teste de exaustão de nado com carga equivalente a 5% da massa corporal fixada à cauda, para analisar o tempo de resistência antes da exaustão. A exaustão foi determinada pela perda de movimentos bem coordenados e demora de 7 segundos para o retorno à superfície. Porém, não houve diferença significativa no tempo de nado (endurance) entre os grupos, mas apresentou tendência ao aumento do tempo a partir do aumento da frequência do treinamento de WBV ( $p=0,0003$ ).

Dentre os marcadores renais avaliados, verificou-se as concentrações séricas de albumina, proteína total, nitrogênio ureico e Creatinina, por meio de autoanalisador (Hitachi 7080®, Tóquio).

Tanto a albumina sérica quanto as proteínas totais no grupo controle foram significativamente menores do que nos grupos LV e HV ( $p<0,05$ , não informa o valor exato de  $p$ ), demonstrando tendência ( $p=0,0012$  e  $p=0,0407$ , respectivamente) ao aumento da concentração conforme a frequência do treinamento de WBV.

Porém, para a Creatinina observou-se uma diminuição da dose-resposta com o treinamento ( $p=0,0020$ ), e o grupo HV apresentou menor concentração sérica do que o grupo sedentário (o autor não informa o valor exato de  $p$ ). Já o nitrogênio ureico não se observou diferença estatística entre os grupos e não também não houve tendência de dose-resposta ao treinamento.

Após a coleta de sangue, os camundongos foram eutanasiados por deslocamento cervical. Os músculos gastrocnêmicos e sóleo foram extraídos e pesados, tendo o peso relativo determinado a partir da massa corporal final. Não houve diferença significativa do peso absoluto da soma dos músculos entre os grupos, não apresentando também tendência de dose-resposta ( $p=0,1087$ ). Porém o peso relativo da soma dos músculos foi significativamente maior em HV (o autor não apresenta o valor exato de  $p$ ) em relação ao sedentário e LV. Houve também tendência de aumento do peso relativo dos músculos em dose-resposta à

frequência de vibração do treinamento de WBV ( $p=0,0003$ ).

Os rins foram extraídos e pesados e o peso relativo dos rins foi determinado com base na massa corporal final. Não houve diferença no peso absoluto e relativo dos rins entre os grupos, não havendo também tendência ( $p=0,8189$  e  $p=0,8667$ , respectivamente).

Em sequência, foram embebidos em formol 10%, parafinados, cortados em micrótomo a  $4\mu\text{m}$  de espessura e corados com hematoxilina e eosina (HE). A análise foi realizada em microscópio equipado com câmera (BX-51; Olympus, Tóquio, Japão). Foram encontradas alterações leves no tecido renal, sendo apontados pelo autor como casados pela idade dos camundongos.

Em conclusão, o autor afirma que o treinamento de WBV em baixa e alta frequência proporcionou melhorias de desempenho observadas pelo aumento da força de preensão e melhorias modestas do tempo de nado no teste de exaustão. Além disso, foi eficaz no aumento da massa muscular relativa, podendo sugerir melhorias da composição corporal. E que embora tenham sido observadas alterações leves na morfologia renal, o marcador Creatinina se mostrou diminuído em resposta ao treinamento.

Aparício e colaboradores, (2014b) resolveram investigar os efeitos do treinamento resistido de alta intensidade sobre a morfologia renal 20 ratos Wistar machos divididos igualmente em dois grupos: treinamento de alta intensidade (HIE) e sedentário.

Os ratos não foram suplementados com whey proteins, mas a ração teve como fonte proteica um isolado de proteína de soja, tendo como base a formulação recomendada pelo American Institute of Nutrition (AIN-93) para ratos consistindo em 10% de teor de proteínas e tiveram livre acesso à ração e água destilada, porém não houve diferença na ingestão de ração entre os grupos. Já na MCT final o grupo sedentário foi significativamente maior ( $p=0,009$ ) do que HIE.

Os ratos foram adaptados uma semana antes do início do experimento e em sequência foi realizado teste de 1RM para verificação do peso máximo carregado para determinação da intensidade de treinamento. A intensidade foi progressiva aumentando a cada semana, iniciando com 55% e finalizando o experimento com 85% de 1RM.

O protocolo de treinamento resistido foi de esteira rolante motorizada em velocidade constante de 35cm/s durante as 12 semanas, com 3 a 4 sessões por semana em dias alternados. O treinamento foi realizado no período escuro e cada sessão teve 10 séries com intervalo de 1 minuto. As cargas foram amarradas na cauda e tiveram reajuste semanal com base no 1RM, porém não informam no estudo os valores de ganho de força ao longo das 12 semanas.

Na 11ª semana do experimento os ratos foram alojados em gaiolas metabólicas em ambiente controlado para a coleta de amostra de urina de 12h. Analisou-se na urina o pH, cálcio e citrato. O cálcio urinário foi determinado por espectrofotometria (PerkinElmer® Analyst 300, USA). O pH foi determinado por pH-metro (Crison®, Spain), e o nível de citrato urinário foi determinado usando kit comercial (Spinreact® SA, Spain).

Os valores de volume de urina de 12 horas médios foram de 0,36 mL/h (4,32 mL) para o grupo HIE e de 0,23 mL/h (2,76 mL) para os sedentários. O grupo HIE teve volume de urina significativamente maior do que o sedentário ( $p=0,025$ ).

Os valores de pH foram na ordem de 6,84 para o grupo HIE e 7,25 para o sedentário. Não houve diferença significativa nos pH, citrato e cálcio urinário.

É relevante inferir que a manutenção do pH ácido pode indicar melhor filtração e excreção adequada dos resíduos do metabolismo, mantendo o meio interno alcalino, pois dietas com teor de proteína elevado em condições normais o pH deve ser mais ácido, e não havendo diferenças na excreção de citrato e cálcio entende-se que não há indício de Nefrolitíase.

Também foram analisados os marcadores Ureia, Creatinina, Proteína total, Albumina e Lactato desidrogenase no plasma usando analisador automático (Hitachi-Roche® p800). O grupo HIE teve maior concentração plasmática apenas de Ureia ( $p=0,015$ ), enquanto o grupo sedentário teve maior concentração de Creatinina ( $p=0,001$ ). Não diferiram entre si nos marcadores de proteínas totais, albumina e lactato desidrogenase.

Em acréscimo sobre o estresse induzido pelo treinamento, o grupo HIE teve valores médios significativamente maiores para os marcadores creatina quinase ( $p=0,027$ ) e corticoesterona ( $p=0,004$ ).

Não houve diferença no peso dos rins, tanto em valores absolutos quanto em relativos. Histologicamente notou-se que o tecido conjuntivo intersticial foi 30% mais elevado em HIE ( $p < 0,05$ ), semelhantemente as áreas glomerulares foram significativamente maiores em HIE ( $p < 0,05$ ). A análise foi feita utilizando de algoritmos de processamento de imagem no software Fibrosis HR®.

O autor conclui que exercício de alta intensidade proporcionou o efeito observado no estudo, ou seja, o estresse induzido pelo tipo de exercício utilizado no estudo pode ter sido responsável pelos efeitos deletérios na morfologia renal.

Peng e colaboradores, (2012) investigaram os efeitos do treinamento de natação em modelo de Doença Renal Crônica (DRC) induzida por doxorrubicina em ratos Sprague-Dawley adultos com idade de 4 semanas e massa corporal de 220 a 250g.

Na primeira semana, 36 ratos Sprague-Dawley foram aclimatados em sala de animais com temperatura de  $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , com ciclo claro/escuro de 12:12, e tiveram livre acesso à ração padrão e água.

Ao final da primeira semana os ratos foram divididos aleatoriamente em 6 grupos iguais ( $n=6$ ): sedentário normal, Doença Renal Crônica sedentário, Natação 30 minutos, Doença Renal Crônica + natação 30 minutos, Natação 60 minutos e Doença Renal Crônica + natação 60 minutos.

Na segunda semana foi realizada a aclimação ao treinamento de natação com um protocolo de progressão de tempo de nado de 5 a 10 minutos, seguindo para 20, 30, 40 e 50 minutos por dia. Após a aclimação ao nado, a Doença Renal Crônica foi induzida com uma única administração subcutânea de 7,5mg/kg de doxorrubicina.

O protocolo de treinamento de natação foi iniciado no dia seguinte à administração de doxorrubicina. Ou seja, na terceira semana os ratos realizaram 3 sessões de natação de 30 minutos e 60 minutos por semana, durante 11 semanas.

A cada duas semanas foram coletados sangue e urina em gaiola metabólica durante as 11 semanas de experimento para análise bioquímica. A massa corporal foi medida semanalmente. Ao final os ratos foram eutanasiados e os rins foram pesados para cálculo da relação entre peso do rim e massa corporal, e análise histológica.

Em seguida os rins foram fixados em formol 10% em PBS (pH 7,4) a  $4^{\circ}\text{C}$  por 24h para preparação do tecido para análise histoquímica. Após as 24h os tecidos foram incorporados em parafina, e as secções em parafina foram desparafinadas em xileno e reidratadas em etanol. Os corantes utilizados foram hematoxilina de Weigert (Sigma-Aldrich®, EUA) e Sirius Red (Sigma-Aldrich®, EUA).

Dentre os marcadores investigados semelhantes ao usados no presente estudo, analisaram Nitrogênio Ureico, Albumina, Creatinina e Ácido Úrico, utilizando kits específicos (Roche®, Suíça) em analisador automático (Symex® K-1000, EUA).

Como resultados da massa corporal, o autor informa que o ganho de massa corporal para os grupos controle normais (sedentário, natação 30 minutos e natação 60 minutos) apresentou aumento semelhante, não havendo diferenças entre si. Os ratos com Doença Renal Crônica induzida não apresentaram ganho de massa corporal por 11 semanas, porém na oitava semana apresentaram declínio da massa corporal (o autor não informa o valor de p).

Os ratos com Doença Renal Crônica induzida apresentaram inchaço nos rins devido a edema renal, apresentando valores médios de 0,33% para sedentário enquanto para os grupos sedentário+ Doença Renal Crônica, natação 30 minutos+ Doença Renal Crônica e natação 60 minutos+ Doença Renal Crônica os valores médios foram de 0,49, 0,67 e 0,59% respectivamente, apresentando melhor efeito para o treinamento de 60 minutos de natação (o autor não informa o valor de p).

Também foi observada na aparência externa dos rins que os ratos normais tiveram rins com coloração mais avermelhada em comparação aos rins dos ratos com DRC induzida por doxorrubicina, que tiveram aparência mais esbranquiçada. Além disso, foi encontrado grave inchaço em rins dos ratos com Doença Renal Crônica e que treinaram por 30 minutos, contendo cistos com líquido, indicando que 30 minutos de natação não foi suficiente para atenuar os efeitos da Doença Renal Crônica induzida, corroborando com os valores de peso do rim/kg de massa corporal (%) do mesmo estudo.

Porém, para os ratos com Doença Renal Crônica que treinaram por 60 minutos a aparência foi melhor, embora com inchaço a coloração foi menos esbranquiçada e sem a presença de cistos com líquido.

Os ratos normais apresentaram volume glomerular semelhantes entre si, porém os grupos com Doença Renal Crônica induzida apresentaram maior volume glomerular do que os ratos normais. O grupo Doença Renal Crônica sedentário apresentou maior volume glomerular em comparação com os ratos do grupo natação 30 minutos+ Doença Renal Crônica e natação 60 minutos+ Doença Renal Crônica, demonstrando decaimento com o aumento do tempo de treinamento com valores médios de 1,54mm<sup>3</sup> e 1,33mm<sup>3</sup> respectivamente, indicando melhor resultado sobre o edema renal para os ratos que treinaram 60 minutos (o autor não informa o valor de P).

A concentração sérica de Nitrogênio Ureico aumentou até 94 mg/dL até a semana 11 nos ratos com Doença Renal Crônica induzida. Mas a natação de 30 minutos não apresentou efeito de redução na concentração sérica de Nitrogênio Ureico, enquanto a natação de 60 minutos apresentou redução parcial que se elevou somente até 48mg/dL, porém muito acima do valor para ratos normais 15 a 21 mg/dL até a semana 11.

A concentração de ácido úrico no sangue, não apresentou alterações causadas pelo efeito do exercício de natação, sendo todos os grupos considerados dentro da faixa de normalidade.

A Doença Renal Crônica induziu aumento da Creatinina sérica ao longo do estudo, demonstrando aumento 1,0 a 1,1 mg/dL até a semana 11. O autor afirma que o exercício de natação não demonstrou nenhum efeito na restauração dos níveis de Creatinina em referência aos valores dos ratos normais 0,2 a 0,8mg/dL até a semana 11.

A Doença Renal Crônica induziu também diminuição da Albumina sérica em todos os grupos com Doença Renal Crônica induzida, tendo variação de redução ao longo das 11 semanas de 2,4 a 2,6 g/dL, e o exercício de natação não foi suficiente para restaurar os níveis em referência aos valores dos ratos normais 3,4 a 4,8 g/dL até a semana 11.

Os parâmetros urinários avaliados foram Nitrogênio Ureico, Creatinina e proteína, sendo eles parcialmente melhorados com o treinamento de natação até a semana 11. A Proteinúria no grupo Doença Renal Crônica sedentário teve valor médio de 828 mg/dL, quando comparado com o grupo Doença Renal Crônica+natação de 30 minutos o valor foi de 507 mg/dL e de 258 mg/dL para o grupo

Doença Renal Crônica+natação de 60 minutos.

A Creatinina na urina não apresentou diferenças entre os grupos apresentando valores médios de 51 a 72mg/dL, exceto para o controle normal que teve valor médio de 128mg/dL ao final, permanecendo semelhante aos valores iniciais de todos os grupos 125 a 143 mg/dL.

O exercício de natação demonstrou efeito de redução nos valores urinários de Nitrogênio Ureico, sendo que para o grupo Doença Renal Crônica sedentário o valor médio foi de 247 mg/dL, porém para os grupos Doença Renal Crônica+natação de 30 minutos e Doença Renal Crônica+natação de 60 minutos foi de 198 e 140mg/dL.

A redução de massa corporal observada no estudo pode ter relação com a oferta limitada de aminoácidos da dieta padrão utilizada, além da associação aos efeitos deletérios da Doença Renal Crônica que elevam o estado catabólico.

Além disso, é observado que a doença causa redução dos níveis circulatórios de aminoácidos reduzindo assim o funcionamento do estímulo anabólico.

Porém, observou-se que o treinamento de natação de 60 minutos proporcionou melhorias em parâmetros renais de ratos com Doença Renal Crônica induzida por doxorubicina.

Desse modo, face ao exposto e dentre os estudos apresentados observou-se com base nos procedimentos de cada um que há necessidade de novas investigações que além dietas hiperproteicas em diversas doses, intensidade do treinamento, tipo do treinamento e avaliação completa da função renal, de modo que corrobore com as medidas clínicas comumente utilizadas para diagnóstico em nefrologia, como aspectos físicos da urina, associação entre vários marcadores e equações de estimativa da função renal como Clearance e Relação proteína/creatinina e ureia/creatinina.

Assim sugerimos que os procedimentos de investigação da função renal a nível bioquímico e morfológico adotados para as futuras investigações pré-clínicas precisam corroborar com os fatores que influenciam nos marcadores renais como as dietas hiperproteicas e o treinamento, de modo que os resultados obtidos sejam mais representativos para populações que utilizam com frequência whey proteins com fins anabólicos e melhoria de desempenho físico.

Diante disso, sugerimos que a replicação das pesquisas sobre whey proteins e treinamento, devem ser com base em medidas de balanço nitrogenado, digestibilidade das proteínas, análise de marcadores livremente depurados pelos néfrons e que não sofram influência de dietas hiperproteicas, e análise de tecido renal a nível glomerular e tubular, além de marcadores inflamatórios locais.

Mesmo assim, torna-se relevante ainda verificar e/ou delinear por meio de novos estudos as relações entre variadas intensidades de treinamento resistido e ingestão de proteínas proporcionalmente em doses baixas e altas, tendo como objetivos o alcance de melhores benefícios anabólicos do suplemento sem possíveis prejuízos adicionais à saúde renal.

## CONCLUSÃO

Com base nos estudos apresentados, concluímos que os procedimentos utilizados para a avaliação da função renal em estudos com tratamento de dietas hiperproteicas e treinamento em ratos e camundongos, podem ser no conjunto inadequados ou inconclusivos. Haja vista que se faz necessário a associação com mais de um marcador sérico e urinário para verificação da depuração do analito, bem como associação a estado de hidratação, conteúdo da dieta e composição corporal.

Dependendo do analito, pode ser parcialmente secretado ou absorvido durante o processo de filtração, ou sofrer influência pelas dietas hiperproteicas, confundindo assim o diagnóstico e a clareza dos resultados diante de pesquisas experimentais.

Desta forma, destacamos a inexistência de um consenso na literatura sobre prejuízo renal em ratos e camundongos saudáveis associado ao consumo excessivo de whey proteins e treinamento físico, bem como relações com dose-resposta ao aumento da proteína na dieta e aumento da intensidade do treinamento físico.

## REFERÊNCIAS

1-ABIAD. Hábitos de consumo de Suplementos Alimentares no Brasil. 2015. Acessado em: <<http://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2017/06/Dra.-Tatiana-Pires-ABIAD-Suplementos-Alimentares-Apresentação-TP-no-ILSI-12-06-2017.pdf>> 16/10/2017.

2-Adechian, S.; Rémond, D.; Guadichon, C.; Dardevet, D.; Mosoni, L. The nature of the ingested protein has no effect on lean body mass during energy restriction in overweight rats. *Obesity*. Vol. 19. Núm. 6. p.1137-1144. 2011.

3-Alves, M. A. R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de Proteinúria e sedimento urinário. *J Bras Nefrol*. Vol. 26. Núm. 3. Suppl 1. p. 6-8. 2004.

4-Aparicio, V. A.; Nebot, E.; Kapravelou, G.; Sánchez, C.; Porres, J. M.; López Jurado, M.; Aranda, P. El entrenamiento de fuerza reduce la acidosis metabólica y la hipertrofia hepática y renal consecuentes del consumo de una dieta hiperproteica en ratas. *Nutrición Hospitalaria*. Vol. 26. Núm. 6. p. 1478-1486. 2011.

5-Aparicio, V. A.; Nebot, E.; Tassi, M.; Camiletti-Moirón, D.; Sanchez-Gonzalez, C.; Porres, J. M.; Aranda, P. Whey versus soy protein diets and renal status in rats. *Journal of medicinal food*. Vol. 17. Núm. 9. p. 1011-1016. 2014a.

6-Aparicio, V. A.; Tassi, M.; Nebot, E.; Camiletti-Moirón, D.; Ortega, E.; Porres, J. M.; Aranda, P. High-intensity exercise may compromise renal morphology in rats. *International journal of sports medicine*. Vol. 35. Núm. 8. p. 639-644. 2014b.

7-Araújo, P. B.; Pereira, D. S.; Teixeira, M. N.; Coelho, M. C. O. C.; Alencar, S. P. Urinálise como instrumento auxiliar no diagnóstico de enfermidades em pequenos ruminantes. *Medicina Veterinária (UFRPE)*. Vol. 3. Núm. 2. p. 30-38. 2009.

8-Athira, S.; Sharma, R.; Kumar, R. Ameliorative potential of whey protein hydrolysate against paracetamol-induced oxidative stress. *Journal of dairy Science*. Vol. 96. Núm. 3. p. 1431-1437. 2013.

9-Bacurau, R.F. Nutrição e suplementação esportiva. *Phorte*. p. 73-91. 2009.

10-Bareiss, D.; Dickenmann, M.; Burkhalter, F. Kidney diseases in elderly patients. *Praxis*. Vol. 103. Núm. 25. p. 1503-1508. 2014.

- 11-Baumgaertel, M.; Kraemer, M.; Berlit, P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 119. p. 383-393. 2013.
- 12-Bazzano, T.; Restel, T. I.; Porfirio, L. C.; De Souza, A. S.; Silva, I. S. Renal biomarkers of male and female Wistar rats (*Rattus norvegicus*) undergoing renal ischemia and reperfusion. *Acta cirurgica brasileira*. Vol. 30. Núm. 4. p. 277-288. 2015.
- 13-Bernstein, A. M.; Treyzon, L.; Li, Z. Are high-protein, vegetable-based diets safe for kidney function? A review of the literature. *Journal of the American Dietetic Association*. Vol. 107. Núm. 4. p. 644-650. 2007.
- 14-Borges, K. E.; Polizer, K. A.; Silvério, M. R.; Gimenes, T. F.; Bermejo, V. J. Exames de função renal utilizados na medicina veterinária. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. Vol. 6. 2008.
- 15-Bounous, G.; Papernburg, R.; Kongshavn, P. A.; Gold, P.; Fleischer, D. Dietary whey protein inhibits the development of dimethylhydrazine induced malignancy. *Clinical and Investigate Medicine*. Vol. 11. Núm. 3. p. 213-7. 1988.
- 16-Brasnutri. Panorama do Setor. 2016. Acessado em: <[http://www.brasnutri.org.br/arquivos/numeros\\_setor/2017\\_atualizado.pdf](http://www.brasnutri.org.br/arquivos/numeros_setor/2017_atualizado.pdf)> 16/10/2017.
- 17-Chan, A. Y.; Cheng, M. L.; Keil, L. C.; Myers, B. D. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *Journal of Clinical Investigation*. Vol. 81. Núm. 1. p. 245. 1988.
- 18-Chen, W.; Huang, W.; Chiu, C.; Chang, Y.; Huang, C. Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. *Medicine and science in sports and exercise*. Vol. 46. Núm. 8. p. 1517. 2014.
- 19-Chesterton, L. J.; McIntyre, C. W. The assessment of baroreflex sensitivity in patients with chronic kidney disease: implications for vasomotor instability. *Current opinion in nephrology and hypertension*. Vol. 14. Núm. 6. p. 586-591. 2005.
- 20-Costa, E. L.; Almeida, A. R.; Netto, F. M.; Gontijjo, J. A. R. Effect of intraperitoneally administered hydrolyzed whey protein on blood pressure and renal sodium handling in awake spontaneously hypertensive rats. *Brazilian journal of medical and biological research*. Vol. 38. Núm. 12. p. 1817-1824. 2005.
- 21-Cribb, P. J. US Whey proteins in sports nutrition. Applications Monograph Sports Nutrition. US Dairy Export Council. Vol. 4. p. 1-12. 2005.
- 22-Delanghe, J. R.; Speeckaert, M. M. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for?. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*. Vol. 4. Núm. 2. p. 83-86. 2011.
- 23-Dieterle, F.; Perentes, E.; Cordier, A.; Roth, D. R.; Verdes, P.; Grenet, O.; Pantano, S.; Moulin, P.; Wahl, D.; Mahl, A.; End, P.; Staedtler, F.; Legacy, F.; Carl, K.; Laurie, D.; Chibout, S.; Vondershcer, J.; Maurer, G. Urinary clusterin, cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nature biotechnology*. Vol. 28. Núm. 5. p. 463. 2010.
- 24-Dos Santos, A. C. A.; Martins, M. C. C.; Pereira, L. A. C.; Barros, N. S.; Carvalho, M. L. Efeitos da Suplementação Alimentar com Whey Protein e Leucina em Ratos Normais. *Journal of Health Sciences*. Vol. 18. Núm. 2. p. 121-128. 2016.
- 25-Dos Santos, N. S. J.; Draibe, S. A.; Kamimura, M. A.; Cuppari, L. Serum albumin as nutritional marker of hemodialysis patients. *Revista de Nutrição*. Vol. 17. Núm. 3. p. 339-349. 2004.
- 26-Dusse, L. M. S. A.; Faria, V. H. D.; Coelho, L. A.; Rios, D. R. A.; Silva, I. D. F. O. Influência da Massa Muscular e da Atividade Física Nos Níveis Plasmáticos de Creatinina. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Vol. 47. Núm. 4. p.174-177. 2015.
- 27-Duran, A. C. F. L.; Latorre, M. R. D. O.; Florindo, A. A.; Jaime, P. C. Correlação entre consumo alimentar e nível de atividade física habitual de praticantes de exercícios físicos em academia. *Revista Brasileira Ciência e Movimento*. Vol. 12. Núm. 3. 2004. p. 15-19.
- 28-Durham, R. J.; Sleigh, R. W.; Hourigan, J. A. Pharmaceutical lactose: a new whey with no waste. *Australian journal of dairy technology*. Vol. 59. Núm. 2. p. 138. 2004.

29-Eddy, A. A. Progression in chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. Vol. 12. Núm. 4. p. 353-365. 2005.

30-Fitzgerald, R. J.; Murray, B. A. Bioactive peptides and lactic fermentations. *International Journal of Dairy Technology*. Vol. 59. Núm. 2. p. 118-125. 2006.

31-Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.

32-Frank, H.; Graf, J.; Amann-Gassner, U.; Bratke, R.; Daniel, H.; Heemann, U.; Hauner, H. Effect of short-term high-protein compared with normalprotein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy Young men. *The American journal of clinical nutrition*. Vol. 90. Núm. 6. p. 1509-1516. 2009.

33-Franzen, J. M.; Vaz, J. G.; Zancanaro, V.; Mariano, R.; Bitencourt, R. M. Baixa dose de Whey Protein reduz glicose, triglicérides e controla o peso corporal em ratos Wistar. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. São Paulo. Vol. 10. Núm. 57. p. 133-144. 2016.

34-Frid, A. H.; Nilsson, M.; Holst, J. J.; Björck, I. M. E. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 82. Núm. 1. p. 69-75. 2005.

35-Gabriel, I. C.; Nishida, S. K. Mastroianni K. G. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Vol. 33. Núm. 2. p.261-267. 2011.

36-Gualano, B.; Ugrinowitsch, C.; Novaes, R. B.; Artioli, G. G.; Shimizu, M. H.; Seguro, A. C.; Harris, R. C.; Lancha Junior, A. H. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European journal of applied physiology*. Vol. 103. Núm. 1. p. 33-40. 2008b.

37-Gualano, B.; Ugrinowitsch, C.; Seguro, A. C.; Lancha Junior, A. H. A suplementação de creatina prejudica a função renal? *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 14. Núm. 1. p. 68-73. 2008a.

38-Ha, E.; Zemel, M. B. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people (review). *The Journal of nutritional biochemistry*. Vol. 14. Núm. 5. p. 251-258. 2003.

39-Haraguchi, F. K.; Abreu, W. C.; Paula, H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Revista de Nutrição*. Vol. 19. Núm. 4. p. 479-88, 2006.

40-Haraguchi, F. K.; Pedrosa, M. L.; Paula, H.; Santos, R. C.; Silva, M. E. Influência das proteínas do soro sobre enzimas hepáticas, perfil lipídico e formação óssea de ratos hipercolesterolêmicos. *Revista de Nutrição*. Vol. 22. Núm. 4. p. 517-525. 2009.

41-Hegazy, R.; Salama, A.; Mansour, D.; Hassan, A. Renoprotective effect of lactoferrin against chromium-induced acute kidney injury in rats: involvement of IL-18 and IGF-1 inhibition. *PloS one*. Vol. 11. Núm. 3. p. e0151486. 2016.

42-Herget-Rosenthal, S.; Bökenkamp, A.; Hofmann, W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clinical biochemistry*. Vol. 40. Núm. 3-4. p. 153-161. 2007.

43-Hewitt, S. M.; Dear, J.; Star, R. A. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *Journal of the American Society of Nephrology*. Vol. 15. Núm. 7. p. 1677-1689. 2004.

44-Huth, P. J.; Dirienzo, D. B.; Miller, G. D. Major scientific advances with dairy foods in nutrition and health. *Journal of dairy Science*. Vol. 89. Núm. 4. p. 1207-1221. 2006.

45-Jaffé, M. Über Den Niederschlag, Welchen Pikrinsäure In Normalen Harn Erzeugt Und Über Eine Neue Reaction Des Kreatinins. *Zeitschrift für physiologische Chemie*. Vol. 10. p. 391-400. 1886.

46-Juraschek, S. P.; Appel, L. J.; Anderson, C. A.; Miller, E. R. Effect of a high-protein diet on kidney function in healthy adults: results from the OmniHeart trial. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 61. Núm. 4. p. 547-554. 2013.

47-Kreider, R. B.; Kalman, D. S.; Antonio, J.; Ziegenfuss, T. N.; Wildman, R.; Collins, R.; Candow, D. G.; Kleiner, S. M.; Almada, A. L.; Lopez, H. L. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 14. Núm. 1. p. 18. 2017.

48-Krissansen, G. W. Emerging health properties of whey proteins and their clinical implications. *Journal of the American College of Nutrition*. Vol. 26. Núm. 6. p. 713S-723S. 2007.

49-Lanis, A.B.; Fonseca, L.A.; Roesler, T.; Alves, A.; Lopes, B. Avaliação laboratorial das doenças renais em pequenos animais. *Pubvet Londrina*. Vol. 2. Núm. 28. Ed. 39. Art. 29. 2008.

50-Layman, D. K. The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *The Journal of nutrition*. Vol. 133. Núm. 1. p. 261S-267S. 2003a.

51-Layman, D. K.; Baum, J. I. Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. *The Journal of nutrition*. Vol. 134. Núm. 4. p. 968S-973S. 2004.

52-Layman, D. K.; Shiue, H.; Erickson, D. J.; Baum, J. Increased dietary protein modifies glucose and insulin homeostasis in adult women during weight loss. *The Journal of nutrition*. Vol. 133. Núm. 2. p. 405-410. 2003b.

53-Lemon, P. W. R. Effects of exercise on dietary protein requirements. *Int J Sports Nutr*. Vol. 8. Núm. 4. p. 426-47. 1998.

54-Lin, C-I.; Huang, W. C.; Chen, W. C.; Kan, N.W.; Wei, L.; Chiu, Y. S.; Huang, C. C. Effect of whole-body vibration training on body composition, exercise performance and biochemical responses in middle-aged mice. *Metabolism*. Vol. 64. Núm. 9. p. 1146-1156. 2015.

55-Maestá, N.; Cyrino, E. S.; Angeleli, Y. O.; Burini, R. C. Efeito da oferta dietética de proteína sobre o ganho muscular, balanço nitrogenado e cinética da <sup>15</sup>N-glicina de atletas em treinamento de

musculação. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 14. Núm. 3. p. 215-220. 2008.

56-Morsch, C. M. F.; Veronese, F. J. V. Doença renal crônica: definição e complicações. *Revista HCPA*. Porto Alegre. Vol. 31. Núm. 1. p. 114-115. 2011.

57-Mundim, A. V. Morfologia renal e interpretação do exame de urina. Uberlândia. 2010.

58-Nebot, E.; Erben, R. G.; Porres, J. M.; Femia, P.; Camiletti-Moirón, D.; López-Jurado, M.; Aparicio, V.A. Effects of the amount and source of dietary protein on bone status in rats. *Food & function*. Vol. 5. Núm. 4. p. 716-723. 2014.

59-Nunes, R.; Silva, P.; Alves, J.; Giuseppe, S.; Petry, M.; Rhoden, C.; Dal Lago, P.; Schneider, C. D. Effects of resistance training associated with whey protein supplementation on liver and kidney biomarkers in rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. Vol. 38. Núm. 11. p. 1166-1169. 2013.

60-Pacheco, M. T. B.; Bighetti, E.; Antonio, M.; De Carvalho, J. E.; Rosaneli, C. F.; Sgarbieri, V. C. Efeito de um hidrolisado de proteínas de soro de leite e de seus peptídeos na proteção de lesões ulcerativas da mucosa gástrica de ratos. *Revista de Nutrição*. Vol. 19. Núm. 1. p. 47-55. 2006.

61-Pal, S.; Radavelli-Bagatini, S. The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors. *Obes. Rev*. Vol. 14. Núm. 4. p.324-343. 2012.

62-Perrone, R. D.; Madias, N. E.; Levey, A. S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry*. Vol. 38. Núm. 10. p. 1933-1953. 1992.

63-Peng, C.; Chen, K.; Hsieh, C.; Peng, R. Swimming Exercise Prevents Fibrogenesis in Chronic Kidney Disease by Inhibiting the Myofibroblast Transdifferentiation. *PLoS One*. Vol. 7. Núm. 1. p. e37388. 2012.

64-Piva, J. P.; Garcia, P. C. R.; Martha, V. F. Distúrbios do equilíbrio ácido-básico. *Jornal de Pediatria*. Vol. 75. Núm. 2. ps234-s243. 1999.

65-Poppi, F. A.; Costa, M. R.; Rensis, C. M. V. B. Soro de leite e suas proteínas: composição

- e atividade funcional. *Journal of Health Sciences*. Vol. 12. Núm. 2. 2015.
- 66-Prates, A. B.; Amaral, B.; Vacaro, M. Z.; Gross, J. L.; Camargo, J. L.; Silveiro, S. P. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Vol. 29. Núm. 1. p. 48-55. 2007.
- 67-Quereshi, A. R.; Alvestrand, Danielsson, A.; Divino-Filho, J. C.; Gutierrez, A.; Lindholm, B.; Bergström, J. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney international*. Vol. 53. Núm. 3. p. 773-782. 1998.
- 68-Reine, N. J.; Langston, C. E. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from small sample. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. Vol. 20. p. 2-10. 2005.
- 69-Romão Junior, J. E. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Vol. 26. Núm. 3. supl. 1. p. 1-3. 2004.
- 70-Ruiz-Ortega, M.; Lorenzo, O.; Suzuki, Y.; Rupérez, M.; Egido, J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Current opinion in nephrology and hypertension*. Vol. 10. Núm. 3. p. 321-329. 2001.
- 71-Santesso, N.; Akl, E. A.; Bianchi, M.; Mente, A.; Mustafa, R.; Heels-Ansdell, D.; Schönemann, H. J. Effects of higher-versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. Vol. 66. Núm. 7. p. 780-788. 2012.
- 72-Sayed, L. H.; Badr, G.; Omar, H. M.; El-Rahim, A. M. A.; Mahmoud, M. H. Camel whey protein improves oxidative stress and histopathological alterations in lymphoid organs through Bcl-XL/Bax expression in a streptozotocin-induced type 1 diabetic mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 88. p. 542-552. 2017.
- 73-Sesso, R.C.; Lopes, A.A.; Thomé, F. S. Lugon, J. R.; Martins, C. T. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Vol. 39. Núm. 3. p. 261-266. 2017.
- 74-Sgarbieri, V. C. Propriedades fisiológicas-funcionais das proteínas do soro de leite. *Revista de Nutrição*. Vol. 17. Núm. 4. p. 397-409. 2004.
- 75-Simon, A. H.; Lima, P. R.; Almerinda, M.; Alves, V. F.; Bottini, P. V.; De Faria, J. B. Renal haemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Vol. 13. Núm. 9. p. 2261-2264. 1998.
- 76-Skov, A. R.; Toubro, S.; Bülow, J.; Krabbe, K.; Parving, H. H.; Astrup, P. 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*. Vol. 23. Núm. 11. p. 1170-1177. 1999.
- 77-Smithers, G. W. Whey and whey proteins-from 'gutter-to-gold'. *International Dairy Journal*. Vol. 18. Núm. 7. p. 695-704. 2008.
- 78-Sociedade Brasileira de Nefrologia. Biomarcadores na Nefrologia. São Paulo. Hugo Abensur professor livre-docente de nefrologia da faculdade de medicina da universidade de São Paulo. 144p. 2013.
- 79-Solorzano, G. T. M.; Silva, M. V. M.; Moreira, S. R.; Nishida, S. K.; Kirsztajn, G. M. Relação proteína/Creatinina na urina versus Proteinúria de 24 horas na avaliação de nefrite lúpica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Vol. 34. Núm. 1. p. 64-67. 2012.
- 80-Tang, J. E.; Phillips, S. M. Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. Vol. 12. Núm. 1. p. 66-71. 2009.
- 81-Tipton, K. D. Efficacy and consequences of very-high-protein diets for athletes and exercisers. *Proceedings of the Nutrition Society*. Vol. 70. Núm. 2. p. 205-214. 2011.
- 82-Vibert, G.; Boggetti, E.; Wiseman, M. J.; Dodds, R.; Gross, J. L.; Keen, H. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. Vol. 253. Núm. 3. p. F388-F393. 1987.
- 83-Walker, D. K.; Dickinson, J. M.; Timmerman, M. J. D.; Reidy, P. T.; Fry, C. S.; Gundermann, D. M.; Rasmussen, B. B. Exercise, Amino Acids, and Aging in the Control of Human Muscle Protein

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

---

Synthesis. Medicine & Science in Sports & Exercise. Vol. 43. Núm. 12. p.2249-2258. 2011.

84-Wang, X. H.; Mitch, W. E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. Vol. 10. Núm. 9. p. 504-516. 2014.

85-Williams, M. Dietary supplements and sports performance: amino acids. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 2. Núm. 2. p. 63. 2005.

86Wu, X. Urinalysis: a review of methods and procedures. *Crit Care Nurs Clin N Am*. Vol. 22. p. 121-128. 2010.

E-mail dos autores:

[alanna.santiago.s@gmail.com](mailto:alanna.santiago.s@gmail.com)

[ac-navarro@uol.com.br](mailto:ac-navarro@uol.com.br)

[marques.raphaf@gmail.com](mailto:marques.raphaf@gmail.com)

[marcos.rmacedo@hotmail.com](mailto:marcos.rmacedo@hotmail.com)

[francisconavarro@uol.com.br](mailto:francisconavarro@uol.com.br)

\*Bolsa CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; Número de Registro: 02599671302

Autor correspondente:

Alanna Joselle Santiago Silva.

Endereço: Rua sete de setembro, nº36. Vila São Luís-Anjo da Guarda, São Luis-MA, Brasil.

CEP: 65082-521.

Recebido para publicação 12/03/2019

Aceito em 26/06/2019