

## RESPOSTAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS AO JEJUM, EXERCÍCIO FÍSICO E TRAUMA \*

*Afonso Camilo Fernandes*

Instituto de Química Fisiológica, Faculdade de Medicina de Lisboa

### RESUMO

Descrevem-se as alterações metabólicas relacionadas com o fornecimento de nutrientes energéticos aos diferentes tecidos verificadas no jejum, durante o exercício físico e após traumatismo accidental ou cirurgia e analisam-se os prováveis mecanismos reguladores não hormonais e hormonais. Não se faz uma revisão exaustiva nem uma discussão da vasta literatura existente sobre este assunto, mas uma súmula de conhecimentos sobre um tema relacionado com aspectos clínicos importantes tais como as correcções por via entérica ou parentérica de situações de desnutrição ou de estados catabólicos graves que acompanham diversas patologias.

Diferentes estados nutricionais, o exercício físico e alguns tipos de trauma determinam no homem normal adaptações metabólicas destinadas a garantir o adequado funcionamento dos seus órgãos. Tais adaptações são desencadeadas por mecanismos neuro-endócrinos. As regulações da actividade enzimática e da permeabilidade das membranas constituem meios directos de intervenção no metabolismo energético e no equilíbrio hidro-electrolítico, que são os sectores metabólicos particularmente em jogo naquelas situações.

O metabolismo energético —definível como o conjunto de fenómenos químicos implicados no fornecimento de combustíveis biológicos aos diferentes tecidos, na transferência de equivalentes redutores para a obtenção de energia e nos meios de transporte e armazenamento desta — desempenha papel primordial já que condiciona o anabolismo e todas as outras actividades celulares.

É sobre alguns aspectos do metabolismo energético e da sua regulação que nos vamos debruçar.

### AS RESERVAS DE ENERGIA

O nosso organismo pode usar, para fins energéticos, glicídios, lípidos e proteínas. Reservas destes combustíveis permitem que o fornecimento de substratos oxidáveis aos diferentes tecidos não dependa directamente da ingestão e absorção de alimentos.

Glicose e ácidos gordos podem ser armazenados constituindo macromoléculas (respectivamente glicogénio e triglicéridos) que têm como principal função a reserva daque-

---

\* Trabalho subsidiado pelo I. N. I. C.

les substratos. Pelo contrário, os amino-ácidos constituem proteínas cujas funções primordiais serão outras que não a de os fornecerem para fins energéticos (as proteínas das miofibrilhas têm funções contrácteis, por exemplo).

Em termos de calorías resultantes da oxidação de um grama de substrato seco, o valor calórico dos glícidos e das proteínas é inferior aos dos lípidos (cerca de 4 kcal/g contra 9 kcal/g\*). Atendendo a que a acumulação intracelular de glicogénio ou de proteínas implica a retenção de água e electrólitos para manutenção da isotonicidade, o valor calórico por grama de tecido com reserva glícídica ou proteica ainda é menor. Os lípidos são armazenados num meio extra-aquoso, pelo que cerca de 90 % do peso do tecido adiposo corresponde de facto a substratos oxidáveis. A possibilidade de armazenamento de combustíveis lipídicos acompanha a diferenciação dos seres vivos no sentido de uma maior mobilidade.<sup>1</sup>

Um homem normal, de 70 kg, terá aproximadamente 150 g de glicogénio muscular, 75 g de glicogénio hepático, 6 kg de proteínas (sobretudo musculares) e 15 kg de gordura (triglicéridos no tecido adiposo). Os combustíveis circulantes têm importância quantitativa muito inferior à dos armazenados nos tecidos (cerca de 0,1 % apenas).<sup>1</sup>

## UTILIZAÇÃO DE SUBSTRATOS OXIDÁVEIS

Na figura 1 estão representadas as principais vias de utilização de substratos para a obtenção de energia.

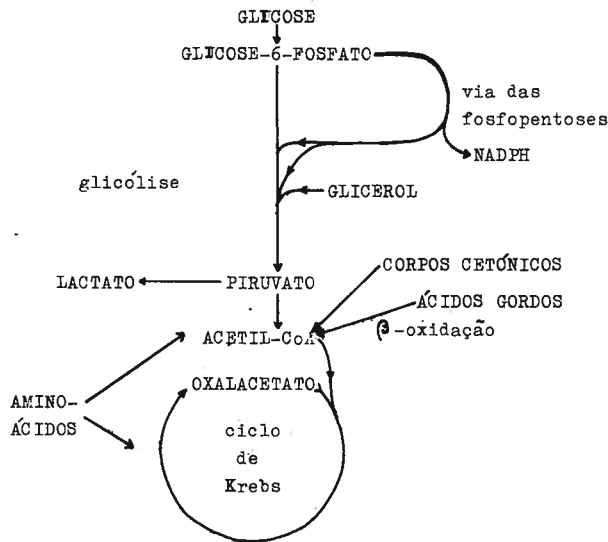


Figura 1 — Esquema das principais vias oxidativas da glicose, glicerol, corpos cetónicos, ácidos gordos e amino-ácidos. A síntese de ATP dar-se-á por fosforilação dependente do substrato ou por fosforilação oxidativa

\* 1 kcal=1 Cal=4,2 kJ

As necessidades energéticas dos diferentes tecidos variam quer quantitativamente (calorias consumidas por unidade de tempo), quer qualitativamente (tipo de substratos utilizáveis) e ambos os aspectos podem variar para o mesmo tecido em diferentes situações.

O cérebro, em circunstâncias habituais, utiliza exclusivamente a glicose como combustível. O fornecimento de oxigénio é também indispensável já que só o metabolismo aeróbio permite um ganho máximo de energia correspondente à oxidação completa da glicose até dióxido de carbono e água (formação de 38 moléculas de ATP por molécula de glicose).

O cérebro adulto consome cerca de 144 g de glicose por dia (100 mg/min) o que corresponde à utilização de  $\frac{1}{3}$  a  $\frac{1}{4}$  das calorias fornecidas pela alimentação no mesmo tempo. Tais gastos são praticamente independentes da glicémia (desde que não haja hipoglicémia grave), da insulinémia e da actividade cerebral (haverá apenas uma ligeira diminuição do consumo na idade avançada e uma diminuição mais marcada em situações de coma).<sup>4</sup> Um corte brusco do fornecimento de glicose ou oxigénio ao cérebro implica a paragem quase imediata das respectivas funções. A quantidade de glicogénio cerebral é insignificante como reserva energética.

O tecido muscular pode utilizar vários combustíveis: ácidos gordos, corpos cetónicos, glicose, lactato, piruvato e, inclusivamente, alguns amino-ácidos. Com níveis sanguíneos normais de ácidos gordos, glicose, insulina e oxigénio há uma utilização preferencial de ácidos gordos e de corpos cetónicos sendo menor a contribuição da glicose para o metabolismo oxidativo total do músculo. Em repouso, a oxidação da glicose será responsável por menos de 10 % do consumo de oxigénio.<sup>2</sup>

A menor utilização da glicose em presença de ácidos gordos e corpos cetónicos é atribuível: a) a uma menor captação e fosforilação, b) à inibição alostérica da fosfofrutoquinase devida ao aumento da concentração intracelular de citrato secundário à oxidação de corpos cetónicos e ácidos gordos, c) e à inibição, por modificação covalente, do complexo desidrogenase pirúvica derivada do acréscimo da concentração intracelular de acetil-CoA secundário ao mesmo factor.<sup>3</sup>

No exercício muscular a energia para as primeiras contrações é inicialmente fornecida pelo ATP intracelular existente que é rapidamente reconstituído pela transferência de energia da creatina-fosfato para o ADP. Entretanto, começa a produção glicolítica de ATP, anaeróbia, sendo a glicose inicialmente fornecida pela glicogenólise muscular. A produção de lactato será elevada. Com o aumento do débito sanguíneo muscular, o maior fornecimento de oxigénio permitirá a oxidação completa da glicose e dos ácidos gordos.

O tecido hepático, no homem com uma alimentação rica em proteínas, usa sobretudo os esqueletos carbonados dos amino-ácidos como combustíveis.<sup>4</sup> Só nas situações em que é necessário desviar aqueles para a gliconeogénese passa a utilizar a oxidação dos ácidos gordos como fonte principal de energia (também necessária para a própria gliconeogénese).

A medula óssea, os eritrocitos, os glóbulos brancos, a medula renal, e talvez mais alguns tecidos, têm necessidade imperiosa de glicose como combustível. Para a sua utilização são, tal como o tecido nervoso, insulino-independentes. Neles, a glicólise é a única ou principal via de obtenção de ATP. Juntamente com o músculo, quando funciona em condições anaeróbias, aqueles tecidos são os principais produtores de ácido láctico que será lançado na circulação para utilização pelo fígado e pelo rim como substrato glicoformador (gliconeogénese).

Passam-se a analisar as particularidades do metabolismo energético em diferentes situações sendo primeiramente referidas as alterações no jejum de diferentes durações.

## ESTADO PÓS-ABSORÇÃO

Este estado pode ser definido como o período após o jejum noturno, antes da tomada da primeira refeição. Será modelo das alterações metabólicas que ocorrem após um curto período de jejum (não superior a 12-14 h).

Do ponto de vista metabólico, a situação caracteriza-se essencialmente pelo recurso às reservas hepáticas de glicogénio para manutenção da glicémia, e pela diminuição do consumo de glicose por parte do músculo e do tecido adiposo.

O fígado fornecerá glicose em quantidades correspondentes às necessidades dos tecidos que não podem prescindir de tal substrato. Em termos quantitativos, o fígado terá de lançar em circulação cerca de 150 mg de glicose/min.<sup>5</sup>

A glicose produzida pelo fígado provém quer da glicogenólise, quer da gliconeogénese. Neste estado pós-absorção, porém, a contribuição relativa destes dois processos é muito diferente: 75 % e 25 %, respectivamente.<sup>5</sup> O glicogénio resultou do armazenamento de glicose após a ingestão de alimentos. A gliconeogénese tem como substratos: a) o lactato e o piruvato, que resultam da oxidação incompleta da glicose em tecidos periféricos, e contribuem com 40 % a 60 % para a gliconeogénese; b) o glicerol, libertado sobretudo pelo tecido adiposo na sequência da lipólise dos triglicéridos e que contribui com cerca de 8 %; c) os amino-ácidos glicoformadores, libertados pelo tecido muscular, e que contribuem com 60 % a 40 %. Destes amino-ácidos, a alanina é o que tem participação quantitativamente mais significativa, dele dependendo 20 % a 50 % da gliconeogénese.<sup>5, 6</sup> Os aproveitamentos pela gliconeogénese hepática do lactato e piruvato por um lado, e da alanina por outro, estão incluídos respectivamente nos ciclos de Cori e glicose-alanina. A energia para a gliconeogénese hepática é sobretudo fornecida pela oxidação dos ácidos gordos.<sup>1</sup>

Mas outros aspectos caracterizam igualmente o metabolismo hepático no estado pós-absorção. A utilização de glicose diminui, pois a glicémia tem valores baixos, ainda que normais, o que condiciona quer uma menor entrada de glicose para o hepatócito — dependente apenas do gradiente de concentrações — quer uma menor fosforilação devida ao elevado Km da glicoquinase. A glicólise diminui devido à inibição da piruvato-quinase, entre outros factores em consequência dos mais elevados níveis de ácidos gordos e alanina.<sup>3</sup>

A captação de ácidos gordos livres pelo fígado aumenta, acompanhando o crescimento da sua própria concentração no sangue, que é o único factor de que depende. Este aumento deve-se ao maior fornecimento de ácidos gordos livres pelo tecido adiposo. Da fracção, de valor independente do estado de nutrição, dos ácidos gordos livres circulantes captados pelo fígado (cerca de  $\frac{1}{4}$  do total), uma parte é oxidada até CO<sub>2</sub> e outra esterificada com formação de triglicéridos e síntese ulterior de lipoproteínas de muita baixa densidade que irão para o sangue. A fracção esterificada será tanto menor quanto mais prolongado for o jejum. A fracção oxidada estará relacionada com o fornecimento de energia e com a cetogénese.

No tecido adiposo, a menor captação de glicose, implicando uma diminuição da glicólise e por isso uma redução na produção de glicerol-3-fosfato, conduz a uma inibição da síntese dos triglicéridos com o conseqüente aumento da disponibilidade de glicerol e ácidos gordos que são lançados na circulação.

Os ácidos gordos livres serão utilizados sobretudo pelo fígado e pelo tecido muscular, e o glicerol pela gliconeogénese hepática, como já foi descrito.

No tecido muscular, a proteólise estará aumentada para fornecimento de amino-ácidos glicoformadores ao fígado. Para fins energéticos o músculo usará sobretudo corpos cetónicos e ácidos gordos, captando apenas quantidades mínimas de glicose (Fig. 2).

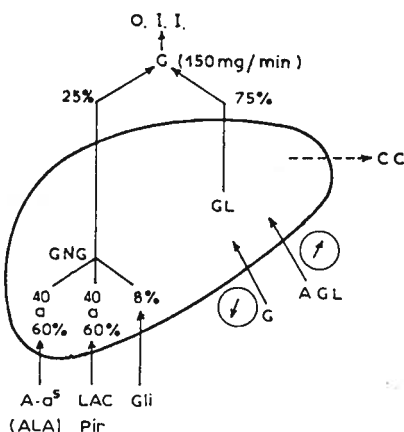


Figura 2 — Estado pós-absorção — A produção hepática de glicose [G]. Contribuições relativas: 1) da gliconeogênese [GNG] e da glicogenólise [GL]; 2) dos diferentes substratos glicofornadores para a gliconeogênese (amino-ácidos [A-a<sup>5</sup>] — sobretudo alanina [ALA] — lactato [LAC], piruvato [PIR] e glicerol [Gli]). A captação hepática de glicose está diminuída [↓] e a de ácidos gordos [AGL] está aumentada [↑]. A produção de corpos cetônicos é moderada [CC]. A glicose produzida irá ser distribuída essencialmente pelos órgãos insulino independentes [OII]

## ADAPTAÇÃO AO JEJUM DE MÉDIA DURAÇÃO

O esgotamento das reservas hepáticas de glicogénio e a manutenção das necessidades periféricas de glicose implicam uma activação da gliconeogénese para que o fígado continue a fornecer quantidades suficientes de glicose. Estas são as principais características da situação metabólica no jejum de média duração, isto é, de 12-14 horas a 3-4 semanas.

Como já foi referido, o fígado contém cerca de 75 g de glicogénio no homem alimentado. Ora suportando a glicogenólise 75 % das necessidades em glicose do organismo na situação de jejum de curta duração, o glicogénio hepático esgotar-se-á em menos de 24 h. Uma reserva de cerca de 10 g será, todavia, poupada para assegurar a glicólise em situações de emergência.<sup>4</sup>

A estimulação da gliconeogénese parece depender sobretudo de um aumento da captação de alanina pelo fígado acompanhado de um maior fornecimento de amino-ácidos pelo músculo à custa de uma menor síntese e maior degradação de proteínas.<sup>5</sup> A dependência em que o aumento da gliconeogénese se encontra do fornecimento de amino-ácidos é evidenciada pelo aumento da excreção urinária de azoto (cerca de 90 % como ureia sintetizada no fígado).

A cetogénese é também estimulada devido a um complexo conjunto de factores: a) o aumento da concentração de ácidos gordos no sangue conseqüente à maior lipólise que ocorre no tecido adiposo conduz a uma maior captação de ácidos gordos pelo fígado; b) uma maior fracção de ácidos gordos captados pelo fígado é oxidada; c) pelas razões apontadas em a) e b), há um aumento da produção de acetil-CoA;

d) a utilização de acetil-CoA pelo ciclo de Krebs está diminuída tanto pela falta de oxalacetato, desviado para a gliconeogénese,<sup>7</sup> como pela inibição competitiva do palmitil-CoA sobre a sintetase do citrato;<sup>8</sup> a competição estabelece-se com o próprio oxalacetato que se encontra em menor concentração, estando aquele acetil-CoA em maior concentração, já que a captação hepática de ácidos gordos livres está aumentada. A disponibilidade em oxalacetato para activar o ciclo de Krebs será baixa apesar do aumento da sua síntese devido à estimulação da carboxilase do piruvato pelo acetil-CoA.<sup>9</sup>

A maior quantidade de acetil-CoA segue assim, sobretudo, a via cetogénica, predominantemente através da síntese do  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metil-glutaril-CoA, e os corpos cetónicos formados, quase não sendo utilizados no fígado por falta do adequado apetrechamento enzimático, são lançados em circulação causando a cetonémia (e cetonúria) do jejum, a qual implica uma acidose metabólica tolerável.

As alterações metabólicas nos tecidos adiposo e muscular dão-se no mesmo sentido que as descritas no estado pós-absorção, mas são mais marcadas (Fig. 3).

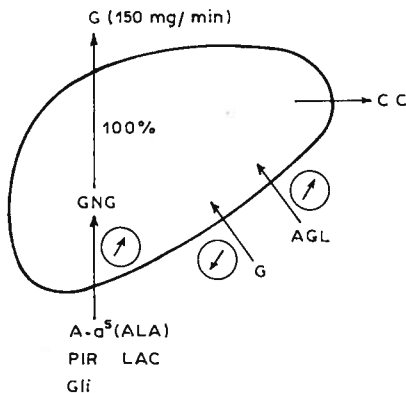


Figura 3 — Jejum de média duração — A produção hepática de glicose dependerá quase exclusivamente da gliconeogénese. A captação hepática de substratos glicoformadores está aumentada. A produção de corpos cetónicos é superior à verificada no estado pós-absorção

## ADAPTAÇÃO AO JEJUM PROLONGADO

Após 3 a 4 semanas de jejum verifica-se uma significativa diminuição das necessidades periféricas de glicose, o que se deve essencialmente à adaptação do cérebro à utilização de corpos cetónicos com fins energéticos. O consumo de glicose pelo cérebro poderá baixar para valores da ordem dos 20-30 mg/min.<sup>10</sup>

De um ponto de vista teleológico, o significado destas alterações estará relacionado com a poupança de proteínas para evitar a morte, a qual sobreviria mais cedo por falta daquelas do que pelo esgotamento real de combustíveis.

De facto, a partir da 3.<sup>a</sup>-4.<sup>a</sup> semana de jejum, a excreção urinária de azoto baixa cerca de 65 %, atingindo 5 g ou menos por dia.<sup>5</sup> Este facto reflecte uma marcada diminuição da mobilização de amino-ácidos a partir das proteínas musculares. Se a proteólise se mantivesse ao ritmo a que ocorre no jejum de média duração,

sobreviria a morte por incapacidade funcional dos músculos respiratórios, da qual resultaria deficiente ventilação e impossibilidade de tossir eficazmente com as conseqüentes atelectasias, infecções pulmonares e, finalmente, insuficiência respiratória terminal.

Crê-se que a diminuição da proteólise muscular não é devida a uma acção hormonal directa mas sim à cetonémia do jejum. Desconhece-se contudo o mecanismo íntimo de tal inibição.<sup>11</sup>

Na situação de jejum prolongado, a produção de glicose pelo fígado baixa de 150 g para cerca de 40 g/dia.<sup>12</sup> Está demonstrado que tal baixa se deve não a uma diminuição da capacidade gliconeogénica hepática mas apenas ao menor fornecimento de amino-ácidos glicofornadores.<sup>6</sup> Cerca de  $\frac{3}{4}$  da glicose fabricada pelo fígado passará a ter como precursores o lactato, o piruvato e o glicerol.<sup>1</sup>

Compensando parcialmente a baixa da gliconeogénese hepática, dá-se uma estimulação da gliconeogénese renal, passando o rim a fornecer cerca de metade da glicose circulante.

A gliconeogénese renal, que tem como precursores predominantes os amino-ácidos, contribui também para a possibilidade de compensação da acidose metabólica do jejum já que a amoniogénese a acompanha e a excreção do ião amónio é importante para aumentar a capacidade renal de excreção de valências ácidas.<sup>1</sup>

Da análise da adaptação metabólica à situação de jejum prolongado, ressalta o duplo papel desempenhado pelos corpos cetónicos:<sup>5</sup> como combustíveis para o cérebro, poupando glicose, e como sinal para a poupança de proteínas musculares, limitando a disponibilidade em amino-ácidos para a gliconeogénese (Fig. 4).

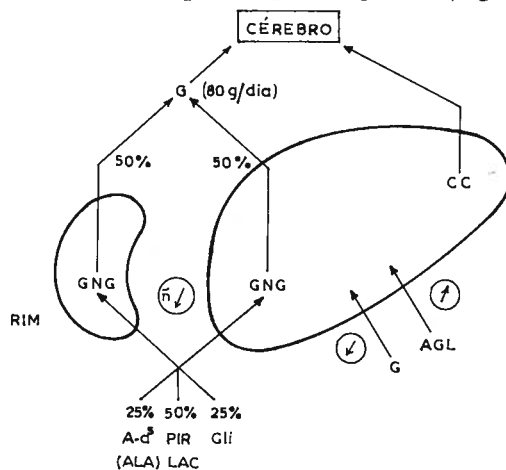


Figura 4 — Jejum prolongado — Contribuições relativas da gliconeogénese hepática e renal para o fornecimento de glicose aos órgãos insulino independentes. O cérebro passa a utilizar corpos cetónicos diminuindo o consumo de glicose. A captação hepática de substratos glicofornadores não está inibida

## A REGULAÇÃO HORMONAL DA PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE SUBSTRATOS ENERGÉTICOS

Já se referiram alguns dos principais mecanismos de regulação enzimática das alterações metabólicas adaptativas que se acabam de descrever.

No que se refere à regulação hormonal, o balanço biórmonal insulina-glicagina desempenha papel primordial, ainda que seguramente não exclusivo.<sup>5, 13, 14, 15</sup> A insulina está sobretudo relacionada com a estimulação da utilização de nutrientes em situações em que eles abundam. Da glicagina depende, pelo contrário, a estimulação da produção endógena de glicose.

A resposta endócrino-metabólica à ingestão de alimentos varia com a composição da dieta, mas em circunstâncias habituais, após uma refeição mista, que inclui glícidos, a adaptação metabólica é determinada pelo aumento da relação insulina-glicagina. Os estímulos para a secreção de insulina devem-se à presença de iniciadores da secreção em concentrações aumentadas (glicose e leucina recém-absorvidas), e de amplificadores da resposta secretora (como algumas hormonas gastro-intestinais).<sup>16</sup> A estimulação colinérgica (parassimpático) poderá ser ainda responsável por uma fase cefálica de estimulação da libertação de insulina. A inibição da secreção de glicagina deve-se à acção da glicose, em presença de insulina, sobre as células  $\alpha$  dos ilhéus de Langerhans. Se a refeição for rica em amino-ácidos, o efeito estimulante destes sobre a secreção de glicagina é ultrapassado pelo efeito inibidor da glicose.<sup>17</sup>

Os valores elevados da insulinémia determinarão inibições dos processos destinados à mobilização de substratos das reservas existentes — inibição da glicogenólise, da lipólise, da proteólise e da actividade glicose-6-fosfatase — e da produção de glicose pela gliconeogénese. Por outro lado, haverá uma estimulação da utilização de substratos para a reconstituição de reservas e para o anabolismo proteico — glicogénese, lipogénese e proteogénese. A glicólise, o ciclo de Krebs e a via das fosfopentoses são também estimulados, sendo inibidas a cetogénese e a ureogénese\*.

Embora se tenham atribuído à insulina acções reguladoras, sobretudo ao nível dos tecidos muscular e adiposo, os seus efeitos hepáticos são hoje conhecidos. Pequenos aumentos da glicémia que induzem a duplicação do valor basal da insulinémia serão suficientes para diminuir de 80 a 85 % a libertação da glicose pelo fígado, não havendo alteração no consumo periférico de glicose (nem dos valores da glicaginémia). Este facto poderá não ser devido propriamente a maior sensibilidade hepática à insulina mas apenas à sujeição deste órgão a concentrações mais elevadas daquela hormona.<sup>5</sup> A glicogenólise hepática parece ser mais sensível à inibição pela insulina que a gliconeogénese.

Em situações de carência nutricional, em particular na falta de glicose exógena, os ilhéus de Langerhans respondem no sentido de ser assegurada a indispensável produção endógena da glicose.

No estado pós-absorção, encontramos valores, ditos basais, para as secreções de insulina e glicagina. Os níveis sanguíneos de insulina são suficientemente baixos para limitarem a utilização de glicose por parte do músculo e tecido adiposo — sobretudo por não ser facilitada a entrada na célula — e por parte do fígado — por não indução da glicoquinase — poupando-a assim para utilização pelos tecidos insulino-independentes. Por outro lado, *permitem* a mobilização de ácidos gordos e glicerol (favorecendo a lipólise) e de amino-ácidos (não estimulando a proteogénese) e a baixa relação insulina-glicagina, que se verifica no estado pós-absorção, estimula a glicogenólise e a actividade glicose-6-fosfatase hepáticas.

Os níveis basais da glicaginémia parecem contribuir também para a manutenção da glicémia, uma vez que, se a secreção desta hormona for inibida no estado pós-absorção, a glicémia aparece diminuída.<sup>18, 19</sup>

\* Conhecem-se muitos dos mecanismos implicados nestes diferentes efeitos, mas sai fora do âmbito deste trabalho analisá-los.



As alterações metabólicas no jejum de média duração dever-se-ão à hipoinsulinemia progressiva, com acentuação dos efeitos já descritos, e ao aumento da glicaginemia, que é máximo pelas 72 horas de jejum.<sup>14</sup> Os estímulos para a secreção de glicagina serão provavelmente os níveis séricos elevados de amino-ácidos, em particular de alanina, os níveis mais baixos da glicemia nos ilhéus e a hipo-insulinemia.<sup>17</sup>

A glicagina é responsável pela activação da gliconeogénese hepática quer, segundo parece, por aumentar a captação pelo fígado de substratos glicoformadores, quer por inibir a piruvatoquinase. Esta inibição enzimática acarreta a acumulação de fosfo-enol-piruvato, favorecendo a inversão da via glicolítica.<sup>15</sup>

Desconhece-se ainda se a lipólise no tecido adiposo é estimulada em condições fisiológicas pela glicagina. O aumento da concentração de carnitina no hepatocito e a depleção hepática em glicogénio, ambos determinados pela glicagina, são factores que se adicionam aos já atrás referidos para a estimulação da cetogénese.<sup>20</sup>

No jejum prolongado tem-se atribuído aos glicocorticóides a estimulação da gliconeogénese renal.

Mas, para além do balanço biormonal insulina-glicagina, também seguramente outras hormonas contribuem para a regulação metabólica nas referidas situações. Salientem-se os efeitos glicogenolítico, lipolítico, inibidor da secreção de insulina e activador da secreção de glicagina das catecolaminas circulantes e da estimulação simpática. Importantes serão, também, as acções dos glicocorticóides, na ausência dos quais a glicagina tem menor efeito glicoformador hepático,<sup>21</sup> e que induzem enzimas relacionados com a gliconeogénese, inibem a incorporação de amino-ácidos nas proteínas em tecidos que não o hepático, e diminuem a utilização de glicose pelos tecidos periféricos insulino-dependentes.

Mas estas hormonas, bem como as tiroideias, a hormona somatotrófica e outras, terão provavelmente efeitos significativos cujo conhecimento permitirá esclarecer melhor a regulação do metabolismo energético.

## ADAPTAÇÃO METABÓLICA NO EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico é essencialmente caracterizado pelo aumento muito marcado da necessidade de combustíveis por parte do músculo em contracção.

Em repouso, o principal combustível para o músculo é constituído pelos ácidos gordos livres captados da circulação. Desencadeada a contracção, o principal combustível começará por ser a glicose resultante do próprio glicogénio muscular. Após aumento do débito sanguíneo para o(s) músculo(s) em contracção passa a haver maior captação de substratos oxidáveis a partir do sangue. A utilização de ácidos gordos e de glicose tornar-se-á continuamente crescente, mas a desta última só até os 90 a 180 min. Aos 90 minutos a sua oxidação consumirá mais oxigénio que a dos ácidos gordos; às 4 horas de exercício, porém, já o gasto de oxigénio para oxidação dos ácidos gordos será duplo do da glicose. O glicogénio muscular gasta-se rapidamente — aos 40 min. de exercício 75 a 90 % da glicose utilizada será captada do sangue.<sup>2, 22</sup>

O músculo usa ainda a energia resultante da oxidação das cadeias carbonadas dos amino-ácidos de cadeia ramificada (valina, insoleucina e leucina), sendo os seus grupos amina utilizados para síntese de alanina a partir do piruvato. Com efeito, durante o exercício, há aumento da síntese e da libertação da alanina para o sangue, aumento que é proporcional à utilização de glicose e à concentração intracelular do piruvato. Aqueles amino-ácidos de cadeia ramificada resultarão da proteólise muscular e também da captação a partir do sangue, para onde serão lançados pelo fígado.<sup>2</sup>

A síntese de alanina deve-se à acção da transaminase glutâmico-pirúvica. O glutamato poderá derivar da aminação redutora do  $\alpha$  ceto-glutarato. Através desta não só é removido amoníaco, que acabará por ser transportado pela alanina até ao fígado onde será utilizado na ureogénese, como é reoxidado o coenzima nicotinamida-adenina-dinucleótido. Esta oxidação é necessária para re-utilização daquele coenzima na glicólise substituindo a que habitualmente tem lugar na reacção catalisada pela desidrogenase láctica no sentido piruvato-lactato.<sup>2, 23</sup>

Passando o músculo em exercício a captar quantidades muito maiores de glicose (de 5-7 vezes no exercício ligeiro e de 10-20 no exercício moderado a intenso) é exclusivamente ao fígado que cabe aumentar a produção de glicose. Durante o exercício ligeiro e de curta duração (10 a 40 minutos), o acréscimo da libertação de glicose pelo fígado é de 25 a 100 % em relação aos valores basais, mantendo-se as contribuições relativas da glicogenólise e da gliconeogénese (75 % e 25 % respectivamente). A glicémia aumentará de 20 a 30 mg/100 ml (fig. 5).

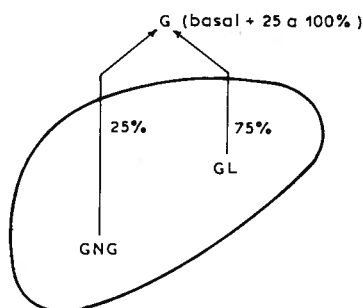


Figura 5 — Exercício de curta duração e ligeiro — A produção hepática de glicose [G] estará aumentada em 25 % a 100 %. Contribuições relativas da gliconeogénese [GNG] e da glicogenólise [GL]

No exercício moderado a intenso, o aumento do fornecimento de glicose será de 100 a 400 %, dependendo a produção ainda mais da glicogenólise, e só em 6 a 11 % da gliconeogénese. Tal facto dever-se-á, provavelmente, à diminuição do débito sanguíneo muscular, o que impedirá o fornecimento ao fígado de substratos glicoformadores apesar das suas concentrações no sangue se encontrarem elevadas. No exercício moderado a intenso, mas de curta duração, é pois a glicogenólise hepática a principal fonte de glicose — aos 40 minutos de exercício intenso estarão consumidos cerca de 18 g de glicogénio (fig. 6).

Às 4 horas de exercício, cerca de  $\frac{3}{4}$  do glicogénio hepático estará esgotado e o prolongamento só será possível à custa da gliconeogénese, então já não condicionada pela marcada baixa de fluxo sanguíneo hepático, visto que o exercício prolongado, sendo forçosamente ligeiro em intensidade, não implicará grande aumento do fluxo sanguíneo muscular. Nesta fase a libertação de glicose pelo fígado atingirá valores superiores em cerca de 80 % aos valores basais e às 4 horas de exercício a contribuição relativa da gliconeogénese terá subido para cerca de 50 %. A partir das 8 horas de exercício, rondará os 100 %. No exercício prolongado a glicémia poderá baixar de 10 a 40 mg/100 ml (Fig. 7).<sup>5, 22, 24</sup>

Da regulação hormonal das adaptações referidas mais uma vez sobressai o papel do binómio insulina-glicagina. Em resposta ao exercício há uma hipoinsulínemia e uma hiperglicagínemia que serão tanto mais marcadas quanto mais intenso e prolongado for o exercício.<sup>22, 24</sup>

A hipoinsulínemia será provavelmente induzida por efeitos adrenérgicos (estimulação de receptores  $\alpha$ ) que ultrapassarão a estimulação da ligeira hiperglicémia que caracteriza o exercício de curta duração.<sup>17</sup> O facto de haver aumento de captação de glicose pelo músculo em presença de níveis baixos de insulina poderá significar que o efeito permissivo da insulina sobre a captação de glicose se exerce durante o exercício mesmo para concentrações muito baixas da hormona, ou que a contração muscular promove só por si a captação de glicose.<sup>2, 22</sup>

A estimulação da secreção de glicagina dever-se-á também a efeitos adrenérgicos (estimulação de receptores  $\beta$ ) e ainda ao aumento da alaninémia.<sup>25</sup>

Catecolaminas, hormona do crescimento, glicocorticóides e provavelmente ainda outras hormonas contribuirão também para a adaptação metabólica ao exercício.

Após o exercício, na fase de recuperação, verifica-se haver prioridade para a renovação das reservas de glicogénio hepáticas e musculares à custa da manutenção da gliconeogénese. Os níveis de insulina aumentam rapidamente mantendo-se elevados os de glicagina.<sup>2</sup>

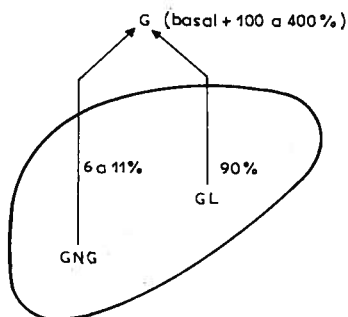


Figura 6 — Exercício de curta duração, moderado a intenso — por diminuição do aporte sanguíneo de substratos glicoformadores ao fígado a contribuição relativa da gliconeogénese para a produção hepática de glicose é menor

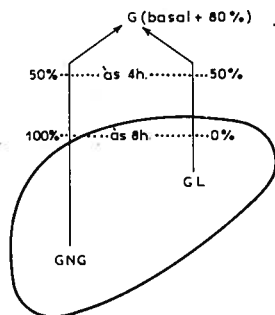


Fig. 7 — Exercício prolongado — contribuições da gliconeogénese e glicogenólise para a produção hepática de glicose às 4 e 8 horas de exercício

## ALTERAÇÕES METABÓLICAS PÓS-TRAUMA

As alterações metabólicas após trauma acidental ou cirurgia regradada, embora sintetizáveis num modelo relativamente uniforme, constituem resposta a complexa constelação de factores, variável consoante o caso, podendo incluir fenómenos psíquicos (como a ansiedade), dor, hipovolémia, hipóxia, destruição de tecidos, jejum, imobilização, anestesia, eventualmente infecção, etc.

O metabolismo essencialmente energético caracterizar-se-á naquelas situações pela exagerada produção hepática de glicose em relação ao nível da glicémia (que está aumentado)<sup>26</sup> e às necessidades aparentes ou, pelo menos, à capacidade de utilização periférica daquele combustível.<sup>27</sup> A produção hepática de glicose far-se-á sobretudo à custa da gliconeogénese que é acompanhada de catabolismo proteico aumentado (para fornecimento de amino-ácidos glicofomadores).<sup>26, 28</sup> Há ainda mobilização das reservas lipídicas com utilização predominante de ácidos gordos para fins energéticos.<sup>21</sup>

A situação difere da do jejum devido essencialmente à hiperglicémia e ao mais marcado aumento da gliconeogénese e do catabolismo proteico que não é tão prontamente inibido como no jejum pelo fornecimento de glicose exógena.<sup>21</sup> No homem normal, quer a hiperglicémia só por si,<sup>29</sup> quer a resposta insulínica que acarreta, provocam uma diminuição marcada da produção hepática de glicose.<sup>5</sup>

Uma outra diferença fundamental diz respeito aos gastos energéticos basais. Na adaptação à situação de jejum, baixam de valores da ordem das 1800 kcal/dia para valores da ordem das 1200 kcal/dia. Pelo contrário, no pós-trauma, os gastos energéticos basais podem ultrapassar as 3000 kcal/dia.

De um ponto de vista teleológico, tem-se sugerido que a hiperglicémia é compensadora do menor fluxo sanguíneo cerebral no que se refere ao fornecimento de glicose ao cérebro. Ao mesmas alterações metabólicas ocorrem, contudo, em casos sem hipovolémia ou hipotensão. Tem-se referido, por outro lado, que a resposta catabólica se relaciona com a necessidade de amino-ácidos para a síntese proteica e de combustíveis para a reparação tecidual e para a resposta imunológica.<sup>21</sup>

A intensidade das alterações metabólicas e hormonais verificadas está directamente relacionada com a gravidade do trauma ou a complexidade da cirurgia,<sup>21, 30</sup> sendo mais marcada no trauma mais grave que na cirurgia mais complexa, certamente em razão das diferentes circunstâncias em que ocorrem.<sup>30</sup>

O estímulo para a produção de adrenalina pela medula suprarrenal e a maior actividade simpática serão, provavelmente, desencadeantes das alterações metabólicas pós-trauma.<sup>21, 26, 31</sup> As catecolaminas activam a produção de ACTH que, por sua vez, estimula a produção de glicocorticóides.<sup>32</sup> Catecolaminas e corticóides induzirão maior secreção de glicagina.<sup>33, 34</sup> A estimulação adrenérgica, por outro lado, inibirá a secreção de insulina.<sup>27, 35</sup> Note-se que após trauma há hiperinsulinémia, mas com valores insuficientes em relação à hiperglicémia simultânea<sup>30</sup> e ao aumento da resistência à acção periférica da insulina<sup>27, 28</sup> que é atribuível não só ao antagonismo hormonal (catecolaminas, glicocorticóides, glicagina,<sup>36</sup> ACTH e STH), mas também ao aumento da sinalbumina\* sérica,<sup>32, 37</sup> justificável pela secreção aumentada de insulina e pelo aumento da actividade da transidrogenase da insulina dependente do glutationo induzido pelos glicocorticóides e STH.<sup>37</sup>

\* Antagonista de acções periféricas da insulina constituído por albumina ligada à cadeia  $\beta$  da insulina (37).

Em linhas gerais, os efeitos das alterações hormonais descritas serão os mencionados anteriormente. Saliente-se, contudo, que a cetogênese estará estimulada mas que o seu aumento se relaciona inversamente com o da gliconeogênese, sendo mais marcada nas formas mais ligeiras de trauma que nas mais graves.<sup>30</sup> Esta relação inversa estará de acordo com a possibilidade de ao nível de diferentes órgãos os corpos cetônicos poderem substituir parcialmente a glicose como combustível. Já referimos que os corpos cetônicos podem inibir a mobilização de amino-ácidos e, conseqüentemente, a gliconeogênese a partir dos mesmos.

Aliás, verificou-se recentemente que a resposta metabólica ao trauma não é uniforme, sendo possível classificá-la segundo parâmetros bioquímicos em hipercetonémica e normocetonémica.<sup>30, 38, 39</sup> A resposta normocetonémica — com cetonémia às 2 horas após o acidente inferior a 0,2 mmol/l — inclui uma gliconeogênese mais intensa e degradação marcada das proteínas musculares avaliável pela excreção aumentada de 3-metil-histidina na urina (amino-ácido constituinte das proteínas miofibrilares). Tal resposta ocorre na maioria dos casos de trauma mais grave. A resposta hipercetonémica — cetonémia às 2 horas após o acidente superior a 0,2 mmol/l — ocorre predominantemente após lesões menos graves embora se verifique também em alguns casos de trauma grave. Os mecanismos determinantes destes diferentes tipos de resposta estão ainda mal esclarecidos.<sup>39</sup>

Saliente-se que a diminuição das proteínas corporais após cirurgia ou trauma parece ser sobretudo devida a menor síntese, só se devendo também a maior degradação nos casos mais graves de trauma acidental em que os glicocorticóides atingirão valores mais elevados em relação à insulinémia.<sup>39</sup>

Para além das alterações hormonais já referidas, muito provavelmente outras interferirão no metabolismo pós-trauma. Múltiplos factores, tais como dificuldades de ordem técnica, resultados variáveis, relações causa-efeito não aparentes, contribuem para um relativo desconhecimento do papel de hormonas como as tiroideias, a tirotrófica, a somatotrófica, a prolactina.

Apenas a título de citação, refira-se que estão descritos aumentos dos níveis séricos de prolactina<sup>40</sup> e de somatotrofina<sup>32, 41</sup> após cirurgia, bem como complexas variações das secreções de tirotrófina e das hormonas tiroideias. Os níveis séricos da tri-iodotironina reversa aumentam durante a cirurgia, mantendo ainda valores elevados seis dias depois. Este dado sugere uma via alternativa para a monodesiodinização periférica da tiroxina, conduzindo ao aumento da formação de tri-iodotironina reversa no pós-operatório.<sup>40, 42</sup>

## CONCLUSÕES

Utilizando meios diversos — determinação das concentrações de substratos e hormonas no sangue periférico (Quadro 1) e em amostras colhidas por cateterismo ao nível de diferentes órgãos, determinação de produtos do catabolismo na urina, análise química de tecidos, experimentação animal — tem-se procurado conhecer as alterações do metabolismo essencialmente energético em diversas situações e os respectivos determinantes desencadeadores ou de manutenção.

O conhecimento dos mecanismos bioquímicos relacionados com o exercício físico confere, por exemplo, uma base segura para o estabelecimento de regras para o treino de atletas.

A necessidade de interferir no metabolismo com intuítos terapêuticos também requer o seu estudo pormenorizado. Com algum êxito tem-se tentado combater, utilizando

Quadro 1

Comparação das concentrações sanguíneas de alguns substratos e hormonas em diferentes situações nutricionais, no exercício físico e após trauma acidental ou cirurgia regradada

	Após absorção	Ingestão glúcidos	Jejum média duração	Jejum prolongado	Exercício breve	Exercício prolongado	Após trauma acidental ou cirurgia regradada		
							Em geral	(6)	(7)
GLICOSE		↑	N ↓	N ↓	N ↑	↓	↑	+	
LACTATO		↑ (1)	N	N	↑	↑↑	↑	+	
PIRUVATO		↑ (1)	N	N	↑	↑↑	↑	+	
A. G. L.	Valores basais	↓	↑	↑	↑	↑	↑		
GLICEROL		↓	↑	↑	↑	↑	↑		
ALANINA		↑ (1)	N ↓	↓↓	↑	↑↑	N ↑	+	
A. A. C. R.		↓	↑ (2)	↓	N	↑	↑	(8)	(8)
CORPOS CETÓNICOS		↓	↑	↑↑			↑ (4)		+
INSULINA		↑	↓	↓	↓	↓	↑ (5)	+	
GLICAGINA		↓	↑ (3)	↑	↑	↑	↑↑		+

↑ e ↑↑ — respectivamente valores aumentados e muito aumentados em relação aos basais; ↓ ↓↓ — respectivamente valores diminuídos e muito diminuídos em relação aos basais; N ↑ e N ↓ — respectivamente valores próximos do limiar superior ou no limiar inferior dos valores basais; N — valores semelhantes aos basais. AGL — Ácidos gordos livres; AACR — Amino-ácidos de cadeia ramificada

(1) Por menor captação hepática. (2) Até ao 6.º dia de jejum. (3) Valores máximos pelas 48-72 horas. (4) Valores mais elevados nos grupos menos graves. (5) Mas resposta insulínica inferior à previsível pelos valores da glicémia. (6) e (7) Respectivamente grupo normocetonémico e grupo hipercetonémico após trauma acidental — os sinais + indicam o grupo em que se encontram valores mais elevados. (8) Até às 48 horas após trauma os valores são semelhantes nos dois grupos. A partir das 48 horas elevam-se no grupo normocetonémico e decrescem no hipercetonémico

diversas medidas terapêuticas, os estados de intenso catabolismo proteico pós-trauma que são seguramente um factor importante de morbidade e de mortalidade. Um melhor conhecimento dos diferentes tipos de resposta hormonal e metabólica ao trauma e dos respectivos condicionantes virá certamente contribuir para elaboração de esquemas terapêuticos mais eficazes e adequados ao caso individual.

#### SUMMARY

##### ENDOCRINE-METABOLIC RESPONSE TO FASTING, PHYSICAL EXERCISE AND TRAUMA

This paper describes the metabolic alterations connected with the fuel supply to tissues occurring in starvation, during exercise and after accidental trauma or surgery. The probable non-hormonal and hormonal regulatory mechanisms are also analysed. The author's aim is to summarize some biochemical notions related to the correction of malnutrition and catabolic situations after trauma or surgery.

#### Agradecimentos

Ao Professor Doutor Carlos Manso pelo estímulo para a realização deste trabalho e pelos comentários e sugestões que teve a gentileza de fazer.

Ao Sr. Chim Wing San pelo auxílio prestado na execução das figuras e quadro.

As Srs. D. Gabriela Fontes e Celeste Fernandes pelo cuidado posto na preparação do manuscrito.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CAHILL GF Jr: Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 228: 688.
2. FELIG P, WAHREN J: Fuel homeostasis in exercise. *N Engl J Med* 1975; 293: 1078.
3. MAYES PA: Regulation of Carbohydrate and lipid metabolism. In: Review of Physiological Chemistry. 16.<sup>a</sup> Edição. Ed. Harper HA. California. Lange Med Public p. 321. 1977.
4. CAHILL GF Jr: Intermediary metabolism of protein, fat and carbohydrate. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 8.<sup>a</sup> Edição. Ed. Thorn GW. Tokio. Mc Graw-Hill Kogakusha. p. 352. 1977.
5. FELIG P: The liver in glucose homeostasis in normal man and in diabetes. In: Diabetes. Ed. Vallance-Owen J. Great Britain. MTP Press. 1975.
6. FELIG P, OWEN OE, WAHREN J, CAHILL GF Jr: Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J. Clin Invest* 1969; 48: 584.
7. GARBER AJ, MENZEL PH, BODEN G, OWEN OE: Hepatic ketogenesis and gluconeogenesis in humans. *J Clin Invest* 1974; 54: 981.
8. WIELAND O, WEISS L, EGER-NEUFELDT I: Enzymatic regulation of liver acetyl CoA metabolism in relation to ketogenesis. In Advances in Enzyme Regulation. Vol. II. 1.<sup>a</sup> Edição. Ed. Weber G. Oxford p. 85. 1964.
9. UTTER MF, KEECH DB, SCRUTTON MC: A possible role for acetyl-CoA in control of gluconeogenesis. In: Advances in Enzyme Regulation. Vol. II. 1.<sup>a</sup> Edição. Ed Weber G. Oxford. Pergamon Press. p. 49. 1964.
10. OWEN OE, MORGAN AP, KEMP HG, SULLIVAN JM, HERRERA MH, CAHILL GF Jr: Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967; 46: 1589.
11. SHERWIN R, HENDLER R, FELIG P: Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 1382.
12. OWEN OE, FELIG P, MORGAN AP, WAHREN J, CAHILL GF Jr: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation, *J Clin Invest* 1969; 48: 574.
13. CAHILL CF Jr, HERRERA MG, MORGAN AP, SOELDNER JS, STEINKE J, LEVY PL, REICHARD GA Jr, KIPNIS DM: Hormone fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest* 1966; 45: 1751.
14. MARLISS EB, AOHI TT, UNGER RH, SOELDNER JS, CAHILL GF Jr: Glucagon levels and metabolic effects in fasting man. *J Clin Invest* 1970; 49: 2256.
15. UNGER RH, DOBBS RE: Insulin, glucagon and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Ann Rev Physiol* 1978; 40: 307.

16. ASHCROFT SJH, RANDLE PJ: The pancreas and insulin release. In: Diabetes. Ed Vallance-Owen J. Great Britain. MTP Press. 1975.
17. GERICH JE, CHARLES MA, GRODSKY GM: Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. *Ann Review of Physiology* 1976; 38: 353.
18. GERICH JE, LORENZI M, SCHNEIDER V, KARAM JH, RIVIER J, GUILLEMIN R, FORSHAM PH: Effects of somatostatin on plasma glucose and glucagon levels in diabetes mellitus. *N Engl Med* 1974; 291: 544.
19. SAKURAI H, DOBS R, UNGER RH: Somatostatin-induced changes in insulin and glucagon secretion in normal diabetic dogs. *J Clin Invest* 1979; 54: 1395.
20. MCGARRY JD, FOSTER DW: Ketogenesis and its regulation. *Am J Med* 1976; 61: 9.
21. MEGUID MM, BRENNAN MF, AOKI TT, MULLER WA, BALL MR, MOORE FD: Hormone—substrate interrelationships following trauma. *Arch Surg* 1974; 109: 776.
22. WAHREN J, FELIG P, AHLBORG G, JORFELDT L: Glucose metabolism during leg exercise in man. *J Clin Invest* 1971; 50: 2715.
23. FELIG P, WAHREN J: Amino acid metabolism in exercising man. *J Clin Invest* 1971; 50: 2703.
24. AHLBORG G, FELIG P, HAGENFELDT L, HENDLER R, WAHREN J: Substrate turnover during prolonged exercise in man. *J Clin Invest* 1974; 53: 1080.
25. FELIG P, WAHREN J, HENDLER R, AHLBORG G: Plasma Glucagon levels in exercising man. *N Engl J Med* 1972; 287: 184.
26. WILMORE DW: Carbohydrate metabolism in trauma. *Clin Endocr Metabol* 1976; 5: 731. *Metabolism* 1976; 5: 731.
27. WRIGHT PD, HENDERSON K, JOHNSTON IDA: Glucose utilization and insulin secretion during surgery in man. *Br J Surg* 1974; 61: 5.
28. STONER HB, HEATH DF: The effects of trauma on carbohydrate metabolism. *Br J Anaesth* 1973; 45: 244.
29. LILJENQUIST JE, MUELLER GL, CHERRINGTON AD, PERRY JM, RABINOWITZ D: Hyperglycemia per se (insulin and glucagon withdrawn) can inhibit hepatic glucose production in man. *J Clin Endocr Metab* 1979; 48: 171.
30. de CAMPOS RM: Aspectos metabólicos no trauma. Dissertação de Doutoramento. Lisboa. 1978.
31. HALTER JB, PHLUG AE, PORTE D Jr: Mechanism of plasma catecholamin increases during surgical stress in man. *J Clin Endocr Metab* 1977; 45: 936.
32. JOHNSTON IDA: The metabolic and endocrine response to injury: a review. *Brit J Anaesth* 1973; 45: 252.
33. MEGUID MM, BRENNAN MF, MULLER WA, AOKI TT: Glucagon and trauma. *Lancet* 1972; 2: 1145.
34. LINDSEY A, SANTEUSANIO F, BRAATEN J, FALOONA GR, UNGER RH: Pancreatic alpha-cell function in trauma. *JAMA* 1974; 227: 757.
35. VIGAS M, NÉMETH S, JUROVICOVÁ J: The mechanism of trauma-induced inhibition of insulin release. *Horm Metab Res* 1973; 5: 322.
36. EIGLER N, SACCA, SHERWIN RS: Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine and cortisol in the dog. *J Clin Invest* 1979; 63: 114.
37. VALLANCE-OWEN J, BAJAJ JS: Synalbumin insulin antagonism. In: Diabetes. Ed Vallance-Owen J Great Britain. MTP Press 1975.
38. SMITH R, FULLER DJ, WEDGE JH, WILLIAMSON DH, ALBERTI KGG: Initial effect of injury on ketone bodies and other blood metabolites. *Lancet* 1975; 1: 1.
39. MUNRO HN: Hormones and the metabolic response to injury (editorial) *N Engl J Med* 1979; 300: 41.
40. CHAN V, WANG C, YEUNG RTT: Pituitary-thyroid responses to surgical stress. *Acta Endocrinologica* 1978; 88: 490.
41. ROSS H, WELBORN TA, JOHNSTON IDA, WHRIGHT AD: Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone and hydrocortisone. *Lancet* 1966; 2: 563.
42. BURR WA, BLACK EG, GRIFFITHS RS, HOFFENBERG R: Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* 1975; 2: 1277.

Pedidos de Separatas: Afonso Fernandes

Instituto de Química Fisiológica  
 Faculdade de Medicina de Lisboa  
 Av. Egas Moniz  
 1600 Lisboa - Portugal