

**O EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE LEUCINA NA SÍNTESE PROTÉICA MUSCULAR**Guilherme Rossi da Mata<sup>1</sup>, Francisco Navarro<sup>1,2</sup>**RESUMO**

**Introdução:** Leucina, isoleucina e valina – aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) – são componentes essenciais na dieta humana, representam um terço de toda nossa proteína muscular e, ultimamente, têm ganhado certa atenção pelas suas propriedades fisiológicas. **Objetivo:** através desta revisão de literatura, pretende-se reunir o maior número de estudos e outras revisões relevantes com humanos ou animais, que abordem os efeitos da suplementação de AACR, principalmente leucina no aumento da síntese protéica muscular. **Revisão de literatura:** Foram avaliados 10 estudos, sendo 6 deles com ratos e 4 com humanos. Os protocolos de intervenção variaram entre a presença ou não de atividade física e privação ou não de alimentação. Exemplo semelhante de diferenciação ocorre entre os estudos no que diz respeito aos protocolos de suplementação. Ao analisar os resultados, vimos que, em 100% dos estudos, a suplementação com leucina mostrou-se eficaz em aumentar a síntese protéica muscular. A leucina promove a síntese protéica via mecanismos envolvendo uma proteína quinase denominada alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e esta estimula a síntese por meio de três proteínas chaves: a proteína quinase ribossomal S6 de 70 kDA (p70S6k); a proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1); e o fator de iniciação eucariótico 4G (eIF4G). **Conclusão:** A suplementação de leucina estimula a síntese muscular protéica em ratos e em humanos, submetidos a uma atividade física ou não, podendo também prevenir a sarcopenia em idosos. Apesar de os resultados serem positivos, fazem-se necessários outros estudos e pesquisas que sejam capazes de averiguar de fato a ação da leucina separadamente de outros aminoácidos.

**Palavras-chave:** AACR, Leucina, Síntese Protéica, Músculo.

1 – Programa de Pós-Graduação Lato-Sensu da Universidade Gama Filho Nutrição Esportiva.

**ABSTRACT**

The effect of leucine supplementation on muscular protein synthesis

**Introduction:** Leucine, isoleucine and valine - branched chain aminoacids (BCAA) - are essential components in human diet, represents 30% of our all muscular protein and lately has gaining attention due your physiological properties. **Objective:** Through this review, collect the most studies and others reviews as possible, with humans or animals, with shows the effects of the BCAA, and leucine mainly, in the increase of the muscular protein synthesis. **Literature review:** 10 studies were mentioned in this review, which 6 with rats and 4 with humans. The intervention protocols ranged between the presence or not of physical activities and the privation or not of feeding. The supplementation protocols also changed between studies. Analyzing the results, we found that in 100% of the studies the leucine supplementation was effective rising the muscular protein synthesis. Leucine promotes the protein synthesis through mechanisms involving a kinase protein called mammalian target of rapamycin (mTOR) and it stimulates the protein synthesis through 3 key proteins: p70s6K, 4E-BP1 and eIF4G. **Conclusions:** The leucine supplementation stimulates the muscular protein synthesis in rats and in humans, submitted to physical activities or not, and also preventing sarcopenia in elderly. Although the positive results, more studies are needed to shows the leucine benefits separately from the other BCAAs.

**Key Words:** BCAA, Leucine, Protein Synthesis, Muscle.

Endereço para correspondência:  
damattanutri@gmail.com

2 – Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício.

**INTRODUÇÃO**

Leucina, isoleucina e valina – aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) – são componentes essenciais na dieta humana, pois enzimas para a síntese de novo de aminoácidos de cadeia ramificada não estão presentes em nossas células (Mero, 1999).

Os aminoácidos de cadeia ramificada somam 35% dos aminoácidos indispensáveis nas proteínas musculares e aproximadamente 40% dos aminoácidos pré-formados necessários para os animais. Contando que 40% do peso total de um indivíduo é de massa muscular, há uma grande quantidade de aminoácidos de cadeia ramificada presente em nossas proteínas musculares. Os animais têm uma concentração limite a qual é mantida constante de aminoácidos livres circulantes, estando, no músculo esquelético, o maior pool de aminoácidos livres do corpo (Shimomura e Colaboradores, 2006).

Dos 20 aminoácidos que constituem nosso corpo, apenas os aminoácidos de cadeia ramificada, a alanina, o glutamato e o aspartato são oxidados em uma taxa considerável no nosso músculo esquelético. Quantitativamente, a alanina parece ser oxidada em proporção maior (de 30% a 70% mais que a leucina). Devido o fato de os aminoácidos de cadeia ramificada somarem um terço de toda nossa proteína muscular, eles são facilmente utilizados como substratos para formação de alanina e glutamina, e, além disso, existem evidências que demonstram o papel fundamental dos aminoácidos de cadeia ramificada, especialmente a leucina na regulação de processos anabólicos envolvendo tanto a síntese quanto a degradação protéica muscular (Mero, 1999).

Em estudos recentes, foi visto que os aminoácidos de cadeia ramificada apresentam potenciais efeitos terapêuticos, uma vez que esses aminoácidos podem atenuar a perda de massa magra durante a redução de massa corporal; favorecer o processo de cicatrização; melhorar o balanço protéico muscular em indivíduos idosos; e propiciar efeitos benéficos no tratamento de patologias hepáticas e renais (Rogero e Tirapegui, 2008).

O exercício produz diversas alterações no metabolismo dos aminoácidos e no turnover de proteínas no músculo esquelético. Alterações agudas são acompanhadas de demanda energética e disponibilidade de aminoácidos, ao passo que mudanças mais

crônicas induzem adaptações por parte das proteínas no que diz respeito à estrutura e performance. Mudanças abruptas no metabolismo dos aminoácidos ocasionadas pelo exercício são extremamente catabólicas levando a um balanço protéico negativo e a uma taxa maior de oxidação desses aminoácidos. A extensão desses processos catabólicos depende do tipo do exercício. Embora os efeitos agudos dos exercícios sejam catabólicos, o exercício não leva à perda muscular; pelo contrário, atividades físicas regulares são essenciais para otimizar o crescimento muscular e a hipertrofia. Sendo assim, o exercício requer uma sequência de ajustes metabólicos do período catabólico para o período anabólico de recuperação (Norton e Layman, 2006).

Para a síntese protéica muscular, os aminoácidos essenciais são tão eficientes quanto à mistura completa de aminoácidos e, uma mistura de aminoácidos de cadeia ramificada é tão eficiente na promoção da síntese protéica como todos os aminoácidos essenciais reunidos (Maestá e Colaboradores, 2008).

Sabe-se que os aminoácidos de cadeia ramificada podem ser oxidados no músculo esquelético, ao passo que os demais aminoácidos essenciais são catabolizados principalmente no fígado. O exercício aumenta o gasto energético e promove a oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada. Sabe-se que os aminoácidos de cadeia ramificada contribuem para o metabolismo energético durante o exercício como substrato energético e também aumentam o pool de intermediários do ciclo do ácido-cítrico (anaplerose). Dentre os aminoácidos de cadeia ramificada, a leucina é um aminoácido especial, pois promove a síntese muscular *in vivo* quando é administrada oralmente em animais. Como consequência de novas descobertas, os aminoácidos de cadeia ramificada têm recebido atenção especial por serem considerados suplementos alimentares bastante úteis para indivíduos praticantes de atividades físicas (Shimomura e Colaboradores, 2004).

Os efeitos anabólicos da leucina na proteína muscular têm sido estudados há mais de vinte anos, porém, apenas recentemente os pesquisadores começaram a descobrir e entender os efeitos metabólicos deste aminoácido. A leucina participa do nosso

metabolismo das seguintes formas: 1) como um substrato para a síntese protéica; 2) como substrato energético; e 3) como um sinalizador metabólico. A ação mais conhecida e óbvia de qualquer aminoácido é na construção de proteínas. Como um substrato para a síntese protéica muscular, a ação da leucina se parece com a ação dos demais vinte aminoácidos; porém, no músculo esquelético a leucina é incorporada nas proteínas de uma forma desproporcional e estima-se que apenas 9% da leucina seja incorporada nas proteínas (Layman, 2002).

O pool de aminoácidos de cadeia ramificada circulantes é pequeno quando comparado com a concentração total de aminoácidos de cadeia ramificada presentes nas proteínas musculares. Isto é importante, pois os aminoácidos de cadeia ramificada livres, especialmente a leucina, promovem a síntese e inibem a degradação protéica via mecanismos envolvendo uma proteína quinase denominada alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian Target of Rapamycin - mTOR*). O mTOR estimula a síntese protéica principalmente por meio de três proteínas regulatórias chaves: a proteína quinase ribossomal S6 de 70 kDa (p70S6k); a proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1); e o fator de iniciação eucariótico 4G (eIF4G). Tais descobertas mostram que a leucina desempenha papéis importantes além do seu papel como um aminoácido essencial (Rogerio e Tirapegui, 2008).

Em um estudo realizado com ratos, a leucina mostrou-se eficaz em aumentar a síntese muscular na mesma proporção, quando foram observados os resultados pela ação de todos os aminoácidos de cadeia ramificada juntos. Isso indica que a leucina estimula a síntese muscular esquelética independente dos outros aminoácidos de cadeia ramificada (Anthony e Colaboradores, 2001).

No que se refere à nutrição esportiva, os aminoácidos de cadeia ramificada são frequentemente utilizados por atletas, os quais se baseiam nas premissas de que estes aminoácidos podem promover o anabolismo protéico muscular, atuar em relação à fadiga central, favorecer a secreção de insulina, melhorar a imunocompetência, diminuir o grau de lesão muscular induzido pelo exercício físico e aumentar a performance de indivíduos

que se exercitam em ambientes quentes (Rogerio e Tirapegui, 2008).

Portanto o objetivo desta revisão bibliográfica é averiguar o que há publicado sobre os efeitos da suplementação de leucina na síntese protéica muscular, tanto em humanos quanto em ratos, submetidos a algum esforço físico ou não; levantar o que é fato e o que ainda permanece incomprovado pelas pesquisas e esclarecer os mecanismos de ação.

## REVISÃO DE LITERATURA

Diversos estudos têm demonstrado a importância dos aminoácidos e o quanto eles são essenciais para a regulação da síntese protéica observada no músculo esquelético em um período pós-refeição. Entretanto, poucos estudos têm avaliado se o consumo de largas doses de um aminoácido isolado é capaz de reproduzir os mesmos efeitos de uma refeição completa (Anthony e colaboradores, 2002).

Nos últimos anos, o tema leucina e sua importância na alteração da síntese protéica têm sido bastante estudado, o que implica um avanço no entendimento dos mecanismos da regulação nutricional da síntese protéica a nível molecular (Garlick, 2005). Entretanto, os efeitos da suplementação com leucina na síntese protéica têm sido demonstrados desde os primeiros estudos de Buse e Reid (1975). Juntamente com esta ação isolada, a leucina é considerada atualmente não apenas um aminoácido constituinte de uma proteína, mas também uma substância físico-farmacológica, na qual sua administração é capaz de promover efeitos anti-catabólicos importantes, assim como uma atenuação do catabolismo muscular esquelético durante perda de peso, facilitação de um processo de cura ou mesmo melhora do turnover protéico muscular esquelético (Zanchi, Nicastro e Lancha Jr., 2008).

Em geral, a suplementação com leucina consistentemente demonstra queda na proteólise muscular esquelética quando infundida via intravenosa, incubada com tecidos musculares, incubada com células musculares esqueléticas e sob alimentação via oral (Zanchi, Nicastro e Lancha Jr., 2008).

Foi recentemente publicado que a administração oral de leucina, isolada ou em combinação com carboidrato, restaura as

taxas de síntese protéica muscular no período pós-absortivo em ratos a valores semelhantes 1 hora após estes ratos serem livremente alimentados. Além disso, a leucina mostra-se tão efetiva como uma proteína completa de uma refeição na capacidade de aumentar a recuperação da síntese protéica muscular. Sendo assim, pode-se dizer que a leucina media o efeito anabólico da alimentação na síntese protéica muscular esquelética (Anthony e colaboradores, 2002).

Em um estudo realizado por Koopman e Colaboradores (2005), para avaliar a síntese muscular pós-treino e o balanço protéico após a ingestão de carboidratos com ou sem proteína e/ou leucina livre, oito jovens foram randomicamente divididos em três grupos de acordo com suas respectivas bebidas: grupo carboidrato (CHO), grupo carboidrato com proteína (CHO+PRO) e carboidrato com proteína e leucina (CHO+PRO+LEU). Estas bebidas eram ingeridas seguidas de 45 minutos de um treinamento resistido. Os valores de insulina foram mais altos no grupo CHO+PRO+LEU, comparados com os demais grupos. A degradação muscular foi menor, e a síntese protéica foi maior nos grupos CHO+PRO e CHO+PRO+LEU, respectivamente. A adição de leucina no grupo CHO+PRO+LEU resultou numa menor oxidação protéica comparada com o grupo CHO+PRO. O balanço protéico foi negativo durante o período de recuperação do grupo CHO, mas foi positivo nos grupos CHO+PRO e CHO+PRO+LEU. No grupo CHO+PRO+LEU o balanço protéico total foi significativamente maior comparado com os valores dos demais grupos. A taxa de síntese fracional (TSF), medida 6 horas após o exercício resistido, foi maior no grupo CHO+PRO+LEU que no grupo CHO, e intermediária no grupo CHO+PRO.

No mesmo ano Katsanos e Colaboradores (2005), estudaram o efeito de um mix de aminoácidos essenciais (AE) enriquecido com leucina no metabolismo protéico muscular de jovens e de idosos. Quatro grupos (2 de jovens e 2 de idosos) foram submetidos à suplementação de dois mix de aminoácidos essenciais diferentes: o mix de *whey protein* [com 26% de leucina (26% Leu)] ou o mix enriquecido com leucina [com 41% de leucina (41% Leu)]. A taxa de síntese fracional (TSF), indicativa da síntese protéica, aumentou nos dois grupos jovens suplementados tanto pelo mix 26% Leu como

no mix 41% Leu, porém, este último, não apresentou aumento em relação ao anterior. Em contraste, nos dois grupos idosos, a TSF não se alterou quando submetidos ao mix 26% Leu, mas aumentou após a suplementação do mix 41% Leu. Similar à resposta da TSF, o balanço protéico manteve-se positivo em todos os grupos, com exceção do grupo de idosos suplementados com o mix 26% Leu. Este resultado sugere que aumentando a concentração de leucina num mix de aminoácidos essenciais pode-se reverter a resposta atenuada da síntese muscular nos idosos, porém sem efeitos adicionais em jovens.

Koopman e Colaboradores (2006), investigaram o balanço protéico e a taxa de síntese muscular sob uma suplementação de apenas carboidrato (CHO) e outra suplementação a base de carboidrato associado à proteína e leucina (CHO+Pro+Leu). Neste estudo, 8 jovens e 8 idosos participaram e foram submetidos randomicamente à suplementação com uma das bebidas (CHO ou CHO+Pro+Leu) 30 minutos após atividades da vida diária com um posterior treino resistido leve. Os autores verificaram um balanço protéico negativo em ambos os grupos suplementados com CHO, mas positivo nos grupos CHO+PRO+LEU e taxa de síntese protéica muscular foi significativamente maior em CHO+PRO+LEU do que em CHO, em ambos os grupos.

Rieu e Colaboradores (2006), estudaram o efeito da suplementação com leucina na síntese protéica muscular em idosos. Vinte idosos foram selecionados e foram analisados antes e após uma alimentação rica em leucina ou não. Não foi observada alteração na cinética protéica pela suplementação. Em contraste, foi observado um aumento na taxa de síntese fracional no grupo suplementado nas 5 horas seguintes da suplementação. Este efeito foi observado juntamente com apenas um aumento na disponibilidade de leucina, pois apenas a concentração de leucina sérica diferiu entre os grupos analisados. Os autores concluíram que a suplementação de leucina durante as refeições aumenta a síntese protéica muscular em idosos independente do aumento da concentração dos outros aminoácidos.

Em um estudo, para avaliar a capacidade da leucina em estimular a recuperação muscular após o exercício,

Anthony, Anthony e Layman (1999), dividiram 5 grupos de ratos: grupo sedentário privado de alimentação (SA); exercitados, privados de alimentação (EA); exercitados, alimentados com carboidratos (EC); exercitados, alimentados com leucina (EL); e exercitados, alimentados com carboidrato e leucina (ECL). Os grupos que se alimentaram receberam a refeição imediatamente após o término do exercício. Após a análise dos resultados, os autores viram que o exercício não alterou as concentrações de glicose ou insulina. A ingestão de carboidrato associado com leucina aumentou as concentrações de insulina semelhantemente aos grupos sedentário privado de alimentação e exercitados privados de alimentação, produziram uma completa recuperação na taxa de síntese muscular e do glicogênio para valores não diferentes observados nos grupos sedentário privado de alimentação. A administração de apenas leucina restabeleceu a taxa de síntese muscular similar à taxa observada no grupo sedentário privado de alimentação sem afetar nos valores de glicose ou insulina. A ingestão de carboidrato isolado aumentou a taxa de resíntese do glicogênio quando comparado ao grupo privados de alimentação, concomitantemente com um aumento na glicemia e insulinemia. Através desse estudo os autores concluíram que a leucina estimula a síntese protéica muscular pós-exercício, independentemente do aumento das concentrações de insulina.

Anthony e colaboradores (2000a), realizaram outro experimento, onde verificaram que a leucina foi a única entre os aminoácidos de cadeia ramificada capaz de estimular a síntese protéica em ratos privados de alimentos.

Outra pesquisa, também realizada por Anthony e colaboradores, (2000b), evidenciou que o consumo de leucina aumentou os níveis de síntese de proteína muscular independente do aumento da insulina plasmática.

Em 2002, Anthony e Colaboradores avaliaram a contribuição da insulina na síntese protéica muscular pela ingestão de leucina. Ratos privados de alimentação foram submetidos à infusão de somatostatina ou de uma solução veículo (NaCl) e, 30 minutos

após, foram submetidos à administração de leucina ou de uma solução placebo (solução salina). Observou-se que a infusão de leucina após a administração da solução veículo aumentou a liberação de insulina nos minutos 15 a 45, assim como a síntese protéica, voltando aos valores basais aos 60 minutos. Já na infusão de leucina após a administração de somatostatina, observou-se atenuação no aumento induzido pela leucina sobre fosforilação da 4E-BP1 e da S6K1, porém não tem efeito sobre a associação do eIF4E e eIF4G. O resultado desse estudo sugere que a indução da síntese protéica pela leucina seguida da fosforilação das proteínas 4E-BP1 e S6K1 é facilitada pelo aumento nas concentrações séricas de insulina, enquanto os efeitos independentes de insulina são mediados por um mecanismo ainda não totalmente esclarecido, que envolve a fosforilação do eIF4E e/ou sua associação com o eIF4G.

Já em outro estudo, realizado por Crozier e Colaboradores (2005), foi avaliado o efeito da administração de leucina na síntese protéica em ratos privados de alimentação. Para verificar o quanto pequenas doses de leucina estimulam a síntese protéica, ratos foram suplementados com quantidades de 0,068 a 1,35g/kg de peso corporal. Foi observado que o grupo sob a suplementação de 0,135g/kg de peso corporal de leucina já apresentaram taxas maiores de síntese muscular quando comparados com o grupo placebo, suplementados com solução salina. Segundo os autores, o aumento na síntese protéica nos ratos suplementados foi associada à maior atividade dos biomarcadores da translação do mRNA: proteína s6 de 70KDA (p70S6k), proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1) e o fator de iniciação eucariótico 4G (eIF4G).

Rieu e colaboradores (2007), além de comprovarem que proteínas ricas em leucina aumentam a síntese protéica em ratos, sugeriram que a leucina poderia ser eficiente para prevenir a sarcopenia no envelhecimento, visto que seu estudo trabalhou com ratos Wistar de 21 meses de idade.

**Tabela 01 - Estudos e efeitos da suplementação de Leucina em ratos**

Estudo	Protocolos de intervenção			Resultados
	Amostra	Intervenção	Suplemento	
Anthony, Anthony e Layman, 1999.	30 ratos da raça <i>Sprague-Dawley</i> com peso de 140-150g suplementados por 1 dia	-7h privados de alimentação até o experimento. -G1: sedentário s/ suplementação -G2: 2h exercícios (2h esteira) e 1h privados. -G3: 2h exercício e ingeriu somente carboidrato -G4: 2h exercícios e ingeriu somente Leucina -G5: 2h exercícios e ingeriu carboidrato e Leucina	-Por gavagem -Os suplementos eram oferecidos com 15% do total de Kcal diárias -G3 e G5: 2,63g carboidrato -G4 e G5: receberam o equivalente a 270mg de Leu	-Grupo ECL ↑ síntese de proteína muscular e maior liberação insulínica pós suplementação
Anthony e colaboradores, 2000a.	Ratos da raça <i>Sprague-Dawley</i> com peso de 200g	-Estudo 1 (18h s/ comer)  G1: Valina, Isoleucina ou Leucina G2: Salina  -Estudo 2 (16h sem comer) Receberam injeção Rapamicina  G1: recebeu salina G2: recebeu Leu	-Estudo 1:  1,35g/Kg/peso de AACR (no total foram usados 270mg AACR)  -Estudo 2: 0,75mg rapamicina/Kg/peso e 1,35g Leucina/Kg/peso	-A leucina foi a única entre os AACR capaz de estimular a síntese protéica (via mTOR) aumentando a fosforilação de: eIF-4E, 4e-BP1 e S6  -Na presença de rapamicina (inibidora de mTOR) os efeitos da leucina foram bloqueados, indicando que leucina induz a síntese protéica através da mTOR.
Anthony e colaboradores, 2000b.	Ratos da raça <i>Sprague-Dawley</i> com peso de 200g	-G1: recebeu comida à vontade (grupo controle) -G2: 18h privados de alimentação e recebeu salina -G3: 18h privados e recebeu carboidrato -G4: 18h privados e recebeu Leucina -G5: 18h privados e recebeu carboidrato e Leucina	-Por gavagem  -270mg de Leu e 2,63g de carboidrato foram oferecidos aos grupos que receberam suplementação	-Grupos com leucina tiveram maiores taxas de síntese protéica muscular.  -Ingestão de somente leucina induziu a síntese muscular em níveis semelhantes aos ratos livremente alimentados.
Anthony e colaboradores, 2002a.	Ratos da raça <i>Sprague-Dawley</i> 1 grupo de ratos Diabéticos pesando 173g e um grupo controle pesando 198g	-Ratos foram induzidos ao diabetes com administração de <i>Alloxam</i> Todos ficaram 18h sem comer -G1: recebeu salina (não diabético) -G2: recebeu Leucina (não diabético) -G3: recebeu salina (diabético) -G4: recebeu Leucina (diabético)	-Por gavagem -Leucina 1,35g/kg/peso -Imediatamente após ingestão de Leu os ratos diabéticos receberam ou não infusão de insulina	-Sugere que a leucina realça a síntese protéica tanto na presença (mecanismos conhecidos) quanto na ausência de insulina (mecanismos ainda desconhecidos).

Crozier e colaboradores, 2005.	66 ratos da raça <i>Sprague-Dawley</i> com peso de 200g e não foi citado o período de suplementação	- 18h privados de alimentos - 5 grupos - suplementados com diferentes concentrações de leucina	- Por gavagem G1: solução com NaCl G2: 5% Leucina (0,068g/Kg/peso) G3: 10% Leucina (0,135g/kg/peso) G4: 25% Leucina (0,338g/kg/peso) G5: 50% Leucina (0,675g/kg/peso) G6: 100% Leucina (1,35g/kg/peso)	- O aumento na síntese protéica foi proporcional às doses de leucina aplicadas.
Rieu e colaboradores, 2007.	60 ratos Wistar com idade de 21 meses não sendo citado o peso e suplementados por um período de 30 dias	- 5 grupos - s/ exercícios, somente suplementação	- G1 (controle): dieta base - G2: lactoglobulina (14,5% Leucina) - G3: prolactina (13,4% Leucina) - G4: lactoalbumina (10,9% Leucina) - G5: caseína (10% Leucina)	- Resultados indicam que as proteínas mais ricas em leucina (lactoglobulina e prolactina) foram mais eficientes para aumentar a síntese protéica em ratos idosos. - Sugere que possa ser eficiente para prevenir sarcopenia no envelhecimento. - O efeito benéfico foi mantido mesmo após os 30 dias de suplementação.

**Tabela 02 - Estudos e efeitos da suplementação de Leucina em humanos**

Estudo	Protocolos de intervenção			Resultados
	Amostra	Tipo de treino	Suplemento	
Koopman e Colaboradores, 2005.	8 jovens (idade 22,3 ± 0,9 anos)	8 séries de 8 repetições de leg press horizontal e banco extensor - 2min de intervalo entre séries - 80% de 1RM	CHO – 0,3g carboidrato/Kg (50% glicose e 50% maltodextrina)  PRO- 0,2g/kg de proteína hidrolisada  LEU- 0,1g/kg de leucina.	- Grupo CHO+PRO+LEU: Maior liberação de insulina; Maior síntese muscular; Menor degradação protéica; TSF 6h após o exercício foi maior.
Katsanos e Colaboradores, 2005.	4 grupos: Grupo idoso 26% Leu: n°=10 66,7±2,0 anos  Grupo idoso 41% Leu: n°=10 66,5±2,2 anos	-	26% Leucina – 15g de Whey Protein com 1,7g de Leucina (26% dos aminoácidos essenciais)  41% Leucina- 15g de Whey Protein com 2,7g de Leucina (41% dos aminoácidos)	- Aumento na Taxa de síntese fracional (TSF) nos dois grupos jovens, sem diferença entre 26 ou 41% Leu. Já nos grupos idosos, houve aumento na TSF apenas no grupo 41% Leu.

	<p>Grupo jovem 26% Leu: N°=8 30,6±2,0 anos</p> <p>Grupo jovem 41% Leu: N°=8 28,8±2,6 anos</p>		essenciais)	- Balanço protéico positivo em todos os grupos, com exceção do grupo idoso com 26% Leu.
Koopman e Colaboradores, 2006.	8 idosos (75±1) e 8 jovens (20±1)	- 30 minutos de exercícios de intensidade moderada (atividades do dia-dia) - musculação: <i>Leg press</i> horizontal e banco extensor - 6 séries de 10 repetições. Intervalo 2min.	<p>Grupo CHO: 1,33ml/kg/30min 0,49g cho/kg Fornecido até completar 330min.</p> <p>Grupo CHO+PRO+LEU: Adição de 0,16g/kg de whey protein c/ 0,03g/kg leucina.</p>	Balanço protéico negativo no CHO e positivo no CHO+PRO+LEU, em ambos os grupos. TSF significativamente maior no CHO+PRO+LEU, em ambos os grupos, e sem diferenças entre eles.
Rieu e Colaboradores, 2006.	20 idosos (70±1)	-	<p>Dieta semi-líquida ofertada durante 5h após 12h de jejum noturno.</p> <p>Grupos: Placebo (g/kg): Maltodextrina 1.3 Caseína 0,4</p> <p>Leucina(g/kg): Adição de: Leucina 0.052 Isoleucina 0.011 Valina 0.0068</p>	TSF miofibrilar significativamente maior no grupo Leucina do que no placebo.

A leucina exerce os seus efeitos em nível pós-transcricional e mais comumente durante a fase de iniciação da tradução do RNA-mensageiro em proteína. O mecanismo pelo qual a leucina estimula a tradução de proteínas está relacionado ao fato do aumento da concentração intracelular desse aminoácido promover a ativação de uma proteína quinase denominada alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian Target of Rapamycin - mTOR*). O mTOR estimula a síntese protéica principalmente por meio de três proteínas regulatórias chaves: a proteína quinase ribossomal S6 de 70 kDA (p70S6k); a proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1); e o fator de iniciação eucariótico 4G (eIF4G) (Anthony e colaboradores, 2001; Anthony e colaboradores, 2000) (Figura 1).

A 4E-BP1 é uma inibidora do fator de iniciação da tradução protéica conhecida como eIF4E. Quando a 4E-BP1 é fosforilada, o eIF4E é liberado e pode unir-se ao eIF4G – o qual está também sob o controle do mTOR – e ao eIF4A, o que forma o complexo eIF4F. A montagem desse complexo é necessária para a continuação da etapa de iniciação da tradução do RNA-mensageiro em proteína (Anthony e colaboradores, 1999).

A mTOR também ativa a p70S6k, que estimula a iniciação da tradução bem como a alongação da síntese protéica por diferentes mecanismos. A p70S6k, quando ativada, fosforila e inativa a enzima quinase do fator de alongação 2 (eEF2K), fato este que permite que o eEF2 seja ativado, o que promove a alongação. Consistente com esses fatos, a



administração de leucina para ratos induz hiperfosforilação da 4E-BP1, promove formação do complexo eIF4F, causa hiperfosforilação da p70S6k e estimula a síntese protéica. Similarmente, dietas para ratos contendo 20% de proteína estimulam a síntese protéica hepática e muscular, que é associada ao aumento da fosforilação da 4E-BP1 e à conseqüente redução da ligação do eIF4E para a 4E-BP1, além do aumento da formação do complexo eIF4F. Esses fatos permitem relacionar a resposta anabólica sobre a síntese protéica muscular induzida pela ingestão de proteínas, por meio da capacidade do mTOR detectar alterações na concentração intracelular de leucina (Kimball e Jefferson, 2006a; Kimball e Jefferson, 2006b)

Embora importante, não podemos considerar que a mTOR é a única ativadora da síntese muscular pela leucina. Por exemplo, a co-administração de leucina com inibição da mTOR apenas induz a uma inibição parcial da síntese muscular induzida pela leucina. Além disso, a administração de leucina em ratos diabéticos induziu ao aumento da síntese protéica muscular sem que aumentasse a fosforilação de 4E-BP1 e p70S6k (Norton e Layman, 2006).

Um conhecido mecanismo de estimulação da síntese protéica pela leucina independente da ativação da mTOR é através da ativação direta da eIF4G. Bolster e colaboradores viram que a fosforilação de eIF4G foi significativamente aumentada em ratos suplementados com leucina. Eles concluíram que aumentando a fosforilação da eIF4G aumenta-se a disponibilidade de eIF4G para eIF4E, então aumentando a formação do complexo eIF4E-eIF4G e da síntese protéica independente da mTOR. Esses resultados foram confirmados por Crozier e colaboradores (2005), os quais demonstraram que um pequeno aumento de leucina, mesmo em quantidades fisiológicas, aumenta a fosforilação de eIF4G e da síntese protéica comparando com grupos controles. Estas descobertas indicam que as quantidades de eIF4G disponíveis para a formação do complexo eIF4E-eIF4G são limitadas e mesmo uma pequena liberação do eIF4E pelo complexo 4E-BP1-eIF4E já fornece quantidades necessárias de eIF4E para uma máxima formação do complexo eIF4E-eIF4G. Sendo assim, a concentração de leucina é importante tanto para a disponibilidade de

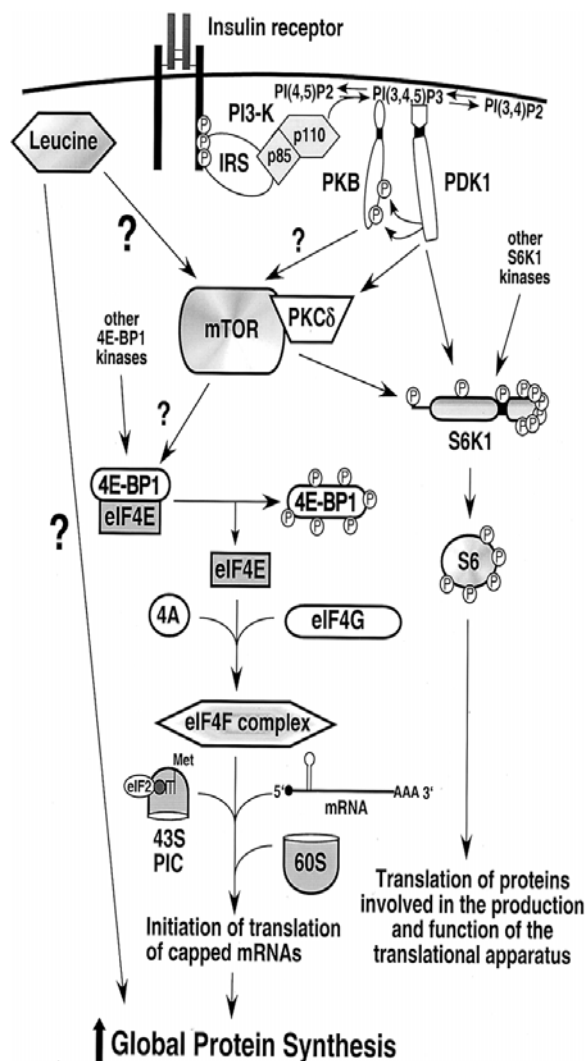
eIF4E quanto para a ativação do eIF4G (Norton e Layman, 2006).

### **Leucina, insulina e síntese protéica muscular**

A leucina influencia o controle de curto prazo da etapa de tradução da síntese protéica e este efeito é sinérgico com a insulina, que é um hormônio anabólico, com papel crítico na manutenção da síntese protéica muscular. Contudo, a insulina de modo isolado não é suficiente para estimular a síntese protéica muscular no estado pós-absortivo, sendo necessária a ingestão de proteínas ou de aminoácidos para restaurar completamente as taxas de síntese protéica. É proposto que o efeito da insulina na síntese protéica muscular esteja relacionado ao papel desse hormônio em potencializar o sistema de tradução de proteínas, ao invés de regular diretamente tal processo, ou seja, a insulina exerce um efeito permissivo sobre a síntese protéica na presença de aminoácidos (Norton e Layman, 2006). Aliado a isto, cabe ressaltar que a administração oral de leucina produz ligeiro e transitório aumento na concentração de insulina sérica, fato este que age também de modo permissivo para a estimulação da síntese protéica induzida por este aminoácido (Bolster, Jefferson, Kimball, 2004; Anthony e colaboradores, 2002a).

Em estudos sobre a interação entre os efeitos estimulatórios da leucina e da insulina sobre a síntese protéica no músculo esquelético, verifica-se que a administração de somatostatina – a qual inibe a secreção de insulina – atenua o aumento induzido pela leucina sobre a fosforilação da 4E-BP1 e da p70S6k, porém não tem efeito sobre a associação do eIF4E e eIF4G. Além disso, estudos em ratos diabéticos demonstram que parte da resposta da leucina sobre a síntese protéica no músculo esquelético ocorre tanto por meio de mecanismos independentes de insulina quanto dependentes de insulina (Kimball e Jefferson, 2006a). Portanto, conclui-se que os efeitos estimulatórios da leucina sobre a síntese protéica muscular ocorrem por mecanismos dependentes de insulina, que incluem a sinalização mediada pela proteína mTOR para a 4E-BP1 e a p70S6k, enquanto os efeitos independentes de insulina são mediados por um mecanismo ainda não totalmente esclarecido, que envolve a

fosforilação do eIF4G e/ou sua associação com o eIF4E (Crozier e colaboradores, 2005; Deldicque, Theisen, Francaux, 2005; Anthony e colaboradores, 2002b).



**Figura 1** - Sinalização envolvida na síntese proteica mediada pela leucina (Anthony e Colaboradores, 2001).

A relativa contribuição da insulina na estimulação da síntese proteica muscular depende de leucina permanece a ser determinado. Diversos estudos indicam que um aumento fisiológico da insulina sérica não é suficiente para estimular a taxa de síntese proteica no período pós-absortivo em ratos (Anthony, Anthony e Layman, 1999). Quando administrado carboidrato isolado em ratos privados de alimentação, nenhuma alteração nas taxas de síntese proteica é observado comparando com ratos alimentados (Anthony

e Colaboradores, 2000a; Gautsch e Colaboradores, 1998). Em contraste, quando ratos privados de alimentação recebem uma mistura isocalórica de carboidrato com leucina, as taxas de síntese proteica são estimuladas em 40% e equivalentes aos ratos livremente alimentados. As concentrações de insulina sérica tanto de ratos alimentados por carboidrato quanto de ratos alimentados por carboidratos e leucina são similares, por isso, o aumento na taxa de recuperação não pode ser atribuído à resposta diferenciada da insulina entre os grupos. Esses resultados sugerem que a leucina tem uma ação única facilitadora da recuperação da síntese muscular esquelética em ratos privados de alimentação. Além disso, a administração oral de leucina estimula a síntese muscular esquelética após o exercício, privação alimentar e tratamento com glicocorticóides. A estimulação da síntese proteica após a administração oral de leucina isolada é tão eficiente quanto fornecendo uma combinação de leucina com carboidrato. Contudo, quando a leucina é administrada isoladamente não há um aumento consequente de insulina circulante 1 hora após a ingestão (Anthony e colaboradores, 1999; Anthony e colaboradores, 2000).

Estes resultados são inicialmente interessantes, pois a leucina mostrou-se anteriormente capaz de estimular a liberação de insulina. Contudo, estudos mostraram que fornecendo leucina a ratos privados de alimentação promove um breve aumento na insulina sérica entre os minutos 15-45 após a administração. A concentração da insulina circulante é máxima aos 30 minutos após a administração de leucina e retorna a concentração basal entre 45 e 60 minutos. Este breve aumento na insulina sérica deve facilitar o efeito estimulatório da leucina no anabolismo proteico muscular. Garlick e Grant (1988) mediram taxas de síntese proteica no músculo esquelético de ratos após serem submetidos à administração intravenosa de várias combinações de insulina e aminoácidos. Eles concluíram que, apesar da insulina estimular a síntese proteica muscular, maiores efeitos são observados somente em concentrações acima da fisiológica. Em contraste, quando uma mistura completa de aminoácidos é co-administrada com insulina, um aumento nas taxas de síntese proteica é obtido quando as concentrações de insulina

estão próximas aos 100 pmol/L, bem dentro das concentrações fisiológicas para ratos privados de alimentação. Apesar de esses resultados indicarem necessária a contribuição de ambas – insulina e leucina – para promover o anabolismo muscular pós-refeição, os mecanismos mediadores do aumento neste anabolismo permanecem para serem elucidados (Anthony e colaboradores, 2001).

### CONCLUSÃO

A suplementação de leucina mostrou-se eficaz em estimular o processo de síntese protéica muscular em ratos e em humanos, após serem submetidos a uma atividade física ou mesmo após jejum e sem esforço físico. Os mecanismos pelos quais isto se dá envolvem vias relacionadas à ativação da proteína chave mTOR e também vias ainda desconhecidas. Neste contexto, fazem-se necessárias novas pesquisas que abordem o efeito da leucina paralelamente a outros aminoácidos, para assim vermos sua real superioridade em estimular a síntese protéica muscular.

### REFERÊNCIAS

- 1- Anthony, J.C.; Anthony, T.G.; Kimball, S.R.; Jefferson, L.S. Signaling Pathways Involved in Translational Control of Protein Synthesis in Skeletal Muscle by Leucine. *The Journal of nutrition*. Vol. 131. Num. 3. 2001. p. 856S-860S.
- 2- Anthony, J.C.; Anthony, T.G.; Kimball, S.R.; Vary, T.C.; Jefferson, L.S. Orally Administered Leucine Stimulates Protein Synthesis in Skeletal Muscle of Postabsorptive Rats in Association with Increased eIF4F Formation. *J Nutr*. Vol. 130. 2000b. p. 139-145.
- 3- Anthony, J.C.; Anthony, T.G.; Layman, D.K. Leucine Supplementation Enhances Skeletal Muscle Recovery in Rats Following Exercise. *J Nutr*. Vol. 129. Num. 6. 1999. p. 1102-1106.
- 4- Anthony, J.C.; Lang, C.H.; Crozier, S.J.; Anthony, T.G.; MacLean, D.A.; Kimball, S.R.; Jefferson, L.S. Contribution of Insulin to the Translational Control of Protein Synthesis in Skeletal Muscle by Leucine. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 282. Num. 5. May. 2002. p. E1092-101.
- 5- Anthony, J.C.; Reiter, A.K.; Anthony, T.G.; Crozier, S.J.; Lang, C.H.; Maclean, D.A.; Kimball, S.R.; Jefferson, L.S. Orally Administered Leucine Enhances Protein Synthesis in Skeletal Muscle of Diabetic Rats in the Absence of Increases in 4E-BP1 or S6K1 Phosphorylation. *Diabetes*. Vol. 51. 2002a. p. 928-936.
- 6- Anthony, J.C.; Yoshizawa, F.; Anthony, T.G.; Vary, T.C.; Jefferson, L.S.; Kimball, S.R. Leucine Stimulates Translation Initiation in Skeletal Muscle of Postabsorptive Rats via a Rapamycin-sensitive Pathway. *J Nutr*. Vol. 100. 2000a. p. 2413-2419.
- 7- Bolster, D.R.; Jefferson, L.S.; Kimball, S.R. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *Proc. Nutr. Soc*. Vol. 63. Num. 2. 2004. p. 351-356.
- 8- Bolster, D.R.; Vary, T.C.; Kimball, S.R.; Jefferson, L.S. Leucine Regulates Translation Initiation in Rat Skeletal Muscle via Enhanced eIF4G Phosphorylation. *J Nutr*. Num. 134. 2004. p. 1704-1710.
- 9- Crozier, S.J.; Kimball, S.R.; Emmert, S.W.; Anthony, J.C.; Jefferson, L.S. Oral Leucine Administration Stimulates Protein Synthesis in Rat Skeletal Muscle. *The Journal of nutrition*. Vol. 135. Num. 3. 2005. p. 376-382
- 10- Deldicque, L.; Theisen, D.; Francaux, M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *Eur. J. Appl. Physiol*. Vol. 94. Num. 1-2. 2005. p. 1-10.
- 11- Garlick, P.J. The Role of Leucine in the Regulation of Protein Metabolism. *J Nutr*. Num. 135. 2005. p. 1553S-1556S.
- 12- Gautsch, T.A.; Anthony, J.C.; Kimball, S.R.; Paul, G.L.; Layman, D.K.; Jefferson, L.S. Availability of eIF4E regulates skeletal muscle protein synthesis during recovery from exercise. *Am. J. Physiol - Cell Physiol*. Num. 43. 1998. p. C406-C414.
- 13- Katsanos, C.S.; Kobayashi, H.; Sheffield-Moore, M.; Aarsland, A.; Wolfe, R.R. A High Proportion of Leucine is Required for Optimal Stimulation of the Rate of Muscle Protein Synthesis by Essential Amino Acids in the

- Elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Vol. 291. Num. 2. 2006. p. E381-E387.
- 14- Kimball, S.R.; Jefferson, L.S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am. J. Clin. Nutr.*, Vol. 83. Num. 2. 2006a. p. 500S-507S.
- 15- Kimball, S.R.; Jefferson, L.S. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J. Nutr.* Vol. 136. 2006b. p. 227S-231S.
- 16- Koopman, R.; Wagenmakers, A.J.M.; Manders, R.J.F.; Zorenc, A.H.G.; Senden, J.M.G.; Gorselink, M.; Keizer, H.A.; Van Loon, L.J.C. Combined Ingestion of Protein and Free Leucine With Carbohydrate Increases Postexercise Muscle protein Synthesis in Vivo in Male Subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, April 1, 2005; Vol. 288. Num. 4. April 1, 2005. p. E645 - E653.
- 17- Koopman, R.; Verdijk, L.; Manders, R.J.F.; Gijzen, A.P.; Gorselink, M.; Pijpers, E.; Wagenmakers, A.J.M.; Van Loon, L.J.C. Co-ingestion of Protein and Leucine Stimulates Muscle Protein Synthesis Rates to the Same Extent in Young and Elderly Lean Men. *Am J Clin Nutr.* Vol. 84. Num. 3. 2006. p. 623-632.
- 18- Layman, D.K. Role of Leucine in Protein Metabolism During Exercise and Recovery. *Can. J. Appl. Physiol.* Vol. 27. Num. 6. 2002. p. 592-608.
- 19- Maestá, N.; Cyrino, E.S.; Angeleli, A.Y.; 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. 2008. p. 215-220.
- 20- Mero, A. Leucine Supplementation and Intensive Training. *Sports Med.* Vol. 27. Num. 6. 1999. p. 347-358.
- 21- Norton, L.E.; Layman, D.K. Leucine Regulates Translation Initiation of Protein Synthesis in Skeletal Muscle after Exercise. *J. Nutr.* Vol. 136. Num. 2. February 1, 2006. p. 533S-537S.
- 22- Rieu I.; Balage M.; Sornet C.; Giraudet C.; Pujos E.; Grizard J.; Mosoni L.; Dardevet D. Leucine Supplementation Improves Muscle Protein Synthesis in Elderly Men Independently of Hyperaminoacidaemia. *Journal of Physiology.* Num. 575(Pt 1). 2006. p. 305-315.
- 23- Rieu, I.; Balage, M.; Sornet, C.; Debras, E.; Ripes, S.; Rochon-Bonhomme, C.; Pouyet, C.; Grizard, J.; Dardevet, D. Increased Availability of Leucine with Leucine-rich Whey Proteins Improves Postprandial Muscle Protein Synthesis in Aging Rats. *Nutrition.* Vol. 23. 2007. p. 323- 331.
- 24- Rogero, M.M.; Tirapegui, J. Aspectos Atuais Sobre Aminoácidos de Cadeia Ramificada e Exercício Físico. *RBCF. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* Vol. 44. 2008. p. 563-575.
- 25- Shimomura, Y.; Murakami, T.; Nakai, N.; Nagasaki, M.; Harris, R.A. Exercise Promotes BCAA Catabolism: Effects of BCAA Supplementation on Skeletal Muscle During Exercise. *J Nutr.* Vol. 134. (Suppl). 2004. p. 1583S–1587S.
- 26- Shimomura, Y.; Honda, T.; Shiraki, M.; Murakami, T.; Sato, J.; Kobayashi, H.; Mawatari, K.; Obayashi, M.; Harris, R.A. Branched-chain Amino Acid Catabolism in Exercise and Liver Disease. *J. Nutr.* Vol. 136. Num. 3. 2006. p.250S-253S.
- 27- Zanchi, N.E.; Nicastro, H.; Lancha Jr. A.H. Potential antiproteolytic effects of L-leucine: observations of in vitro and in vivo studies. *Nutrition Metabolism.* Vol. 20. Num. 5. 2008. p. 1-7.

Recebido para publicação em 06/09/2009  
Aceito em 24/10/2009